TITRES

ET

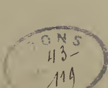
TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

Dr Henri BÉNARD



Librairie ARNETTE
PARIS
—
1926



A Monsieur le Professeur Ombredanne
Respectueux hommage

TITRES
ET
TRAVAUX SCIENTIFIQUES

Henri BÉNARD

TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PARIS
Librairie LOUIS ARNETTE
2, Rue Casimir-Delavigne, 2

1926



TITRES ET FONCTIONS UNIVERSITAIRES

FACULTÉ DE MÉDECINE :

Docteur en médecine, Février 1913 (Médaille d'argent).

Chef de Laboratoire (Clinique Médicale de l'Hôtel-Dieu), 1913-1914, 1920-1926.

Chef de Clinique adjoint (Hôtel-Dieu), Juillet 1914.

Chef de Clinique titulaire (Hôtel-Dieu), 1919-1920.

Lauréat du prix Lévy-Frankel, 1923.

Apte aux fonctions d'agrégé (médecine expérimentale), 1926.

Apte aux fonctions d'agrégé (médecine), 1926

FACULTÉ DES SCIENCES :

Certificat d'études supérieures de :

Physique générale, Juillet 1913.

Chimie générale, Juillet 1914.

TITRES ET FONCTIONS
A L'ASSISTANCE PUBLIQUE DE PARIS :

Externe des hôpitaux, 1904.

Interne des hôpitaux, 1906.

Médecin des hôpitaux, 1926.

ACADÉMIE DE MÉDECINE :

Lauréat Prix Godard, 1922.

ENSEIGNEMENT :

Faculté de Médecine, Clinique médicale
de l'Hôtel-Dieu

Conférences de Séméiologie Clinique. Conférences de Technique de Laboratoire. Présentation de malades. Cours de perfectionnement.	1913-1914 1919-1929

ÉTAT GÉNÉRAL
DES SERVICES ET CAMPAGNES

1° Temps de Paix :

Deux ans de service actif. Octobre 1906-octobre 1908. Une période 23 jours, juillet 1912.

2° Temps de Guerre :

Mobilisé le 2 août 1914 comme Médecin Aide-Major.

Affecté au 1er Groupe d'Artillerie de Campagne de la 73e Division (239e Régiment d'Artillerie), du 2 août 1914 au 8 juin 1917 ;

au Gouvernement Militaire de Paris du 8 juin 1917 au 18 juin 1918 (Instruction des Etudiants mobilisés candidats au grade de Médecin Auxiliaire) ;

à l'Armée d'Orient du 18 juin 1918 au 4 avril 1919.

Hôpital de Florina du 29 août 1918 au 15 janvier 1919 (Service de la Dysenterie et des Contagieux) ;

Laboratoire du Centre hospitalier de Salonique, du 18 janvier au 23 février 1919 ;

Laboratoire du Centre hospitalier de Constantinople, du 23 février au 27 mars 1919.

Citation à l'Ordre du 239e Régiment d'Artillerie (Croix de Guerre).

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1. — **Action des anesthésiques sur les propriétés leucocytaires** (avec MM. Achard et L. Ramond). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 19 novembre 1909.

2. — **Ulcération de l'artère iliaque par un drain chez un appendiculaire** (avec M. L. Lamy). *Soc. anat.*, 19 novembre 1909.

3. — **Angiome profond et douloureux des membres** (avec M. S. Lamy). *Presse médicale*, 18 décembre 1909.

4. — **Angiome profond et douloureux de la cuisse** (avec M. L. Lamy). *Soc. Anat.*, 18 mars 1910.

5. — **Contribution à l'étude des propriétés osmotiques des muscles** (avec M. H. Laugier). *Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, juillet 1911.

6. — **Sur l'origine hépatique de la bilirubine établie par les injections expérimentales d'hémoglobine** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *Congrès de Médecine de Lyon*, 28 octobre 1911.

7. — **Note sur l'hypertrophie compensatrice de la rate après ablation partielle** (avec M. P. E. Weil). *C. R. Soc. de Biologie*, 9 décembre 1911.

8. — **Sur le pouvoir auto-hémolysant de l'extrait splénique** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *C. R. Soc. de Biologie*, 9 décembre 1911.

9. — **Sur le mécanisme de l'auto-hémolyse splénique dans l'intoxication par la toluilène-diamine** (avec MM. Gilbert et Chabrol), *C. R. Soc. de Biologie*, 23 décembre 1911.

10. — **Recherches sur la biligénie consécutive aux injections expérimentales d'hémoglobine** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *Presse Médicale*, 7 février 1912.

11. — **A propos de la recherche des hémolysines spléniques** (avec MM. Gilbert et Chabrol), *C. R. Soc. de Biologie*, 3 février 1912).

12. — **Sur le pouvoir auto-hémolytique de l'extrait de rate** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *C. R. Soc. de Biolologie*, 16 mars 1912.

13. — **A propos des auto-hémolysines spléniques** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *C. R. Soc. de Biologie*, 11 mai 1912.

14. — **Quelques données récentes sur l'hémolyse splénique** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *Paris Médical*, 6 juillet 1912.

15. — **Sur la pathogénie de l'hémoglobinurie paroxystique « Syndrome spléno-hépato-rénal »** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *Presse Médicale*, 30 novembre 1912.

16. — **L'extrait splénique a-t-il un pouvoir hémolysant ?** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *C. R. Soc. de Biologie*, 15 décembre 1912.

17. — **Influence du chauffage sur les propriétés hémolysantes du suc de rate** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *C. R. Soc. de Biologie*, 4 janvier 1913.

18. — **Sur les techniques récentes d'examen des crachats** (avec M. Chabrol). *Paris-Médical*, 1er février 1913.

19. — **Recherches sur la fonction érythrolytique de la rate** (*Thèse de Doctorat*, février 1913).

20. — **Article Œdème** *in* **Pratique Médico-Chirurgicale** (avec M. Paul Descomps).

21. — **Article Hypothermie** *in* **Pratique Médico-Chirurgicale** (avec M. Paul Descomps).

22. — **Dissociation des substances hémolysantes et anti-hémolysantes par la méthode des hématies sensibilisées et lavées** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *C. R. Soc. de Biologie*, 6 décembre 1913.

23. — **L'hémoglobinhémie** (avec M. Chabrol). *Gazette des Hôpitaux*, 10 janvier 1914.

24. — **Le rein des hémoglobinuriques** (avec M. Chabrol). *Gazette des Hôpitaux*, 1er février 1919.

25. — **La splénectomie dans les ictères chroniques splénomégaliques** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *Presse Médicale*, 10 janvier 1914.

26. — **Recherches sur l'hydrémie au cours des ascites** (avec M. Villaret). *C. R. Soc. de Biologie*, 16 mai 1914.

27. — **Les variations de potentiel électrique au cours du fonctionnement des glandes : La méthode galvanométrique comme moyen d'étude du travail glandulaire** (avec M. Schulmann). *C. R. Soc. de Biologie*, 13 avril 1918.

28. — **Action anti-toxique du foie vis-à-vis des sérums sanguins et des sérums urémiques en particulier** (avec M. R. Pannier). *C. R. Soc. de Biologie*, 8 juin 1918.

29. — **Les données récentes sur la splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique et le syndrome de Banti** (avec M. Chabrol). *Paris Médical*, 1918.

30. — **La réaction de Weil-Félix dans le typhus exanthématique** (avec MM. Vialatte et Collignon). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 23 mai 1919.

31. — **Un nouveau cas d'ictère chronique splénomégalique traité avec succès par l'ablation de la rate**

(avec MM. Gilbert et Chabrol). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 31 octobre 1919.

32. — **Spirochétose ictérigène autochtone à forme atypique. Absence de pouvoir agglutinant dans le sérum sanguin** (avec MM. Villaret et Dumont). *Bull. et Mém Soc. Méd. Hôp.*, 31 octobre 1919.

33. — **Sur un cas de paralysie isolée du muscle grand dentelé par élongation du nerf de Charles Bell** (avec MM. Villaret et Paul Descomps). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 20 février 1920.

34. — **Microcolorimètre et néphélémètre ; un nouvel instrument** (avec M. Baudouin). *C. R. Soc. de Biologie*, 1er mai 1920.

35. — **L'azotémie dans les ictères par hyperhémolyse** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *Paris Médical*, 8 mai 1920.

36. — **Un nouveau cas de spirochétose ictérigène ; forme de transition entre les formes ictérique et anictérique** (avec MM. Villaret et Dumont). *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, 16 juillet 1920.

37. — **La cholémie saline dans les ictères** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *C. R. Soc. de Biologie*, 18 décembre 1920.

38. — **Recherches stalagmométriques sur la cholurie saline** (avec MM. Gilbert et Chabrol). *C. R. Soc. de Biologie*, 15 janvier 1921.

39. — **Recherches sur la physiologie pathologique des ictères** (avec M. Chabrol). *Gazette des Hôpitaux*, 1921.

40. — **Les ictères.** (*Actualités médicales*, Baillière, 1921).

41. — **La néphélémétrie (ultra-photométrie) et son application à la chimie clinique** (avec M. A. Baudouin). *Paris Médical*, mai 1921.

42. — **Recherches sur les sels biliaires en pathologie hépatique** (avec M. Chabrol). *La Médecine*, nº 10, juillet 1921.

43. — **Les injections intraveineuses de salicylate de soude dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu** (avec MM. Gilbert et Coury). *C. R. Soc. de Biologie*, 22 juillet 1921.

44. — **Un nouvel appareil colorimètre et néphélémètre** (avec M. Baudouin). *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, 10 janvier 1922.

45. — **Secousses myocloniques au cours de la spirochétose ictérigène** (avec MM. Villaret et P. Blum). *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, 3 février 1922.

46. — **Considérations sur l'application des méthodes optiques à la biologie. Un nouvel appareil (colorimètre-néphélémètre, spectroscope différentiel)** (avec M. A. Baudouin). *Bull. Soc. Chimie-Biologique*, sept.-oct. 1922.

47. — **Cirrhose veineuse et syphilis** (avec MM. Villaret et Blum). *La Médecine*, nº 10, juillet 1922.

48. — **L'ictère est-il un signe d'insuffisance hépatique ?** (avec M. Chabrol). *La Médecine*, nº 10, juillet 1922.

49. — **Contribution à l'étude étiologique des cirrhoses chroniques dites alcooliques** (avec MM. Villaret et Blum). *Arch. des mal. de l'app. digestif et de la nutrition*, 5 septembre 1922.

50. — **Anurie par intoxication mercurielle au cours d'une néphrite chronique** (avec MM. Ménétrier et Surmont). *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp.*, 27 octobre 1922.

51. — **Le tubage duodénal dans les ictères et les cirrhoses du foie** (avec MM. Chabrol et Gambillard). *Bull. et Mém. Soc. méd. Hôp.*, décembre 1922.

52. — **Sur le dosage de l'albumine par les procédés dits néphélémétriques** (avec M. A. Laborde). *Comp. rend. Acad. Sciences*, 8 janvier 1923.

53. — **Valeur séméiologique des ictères dissociés** (avec M. E. Chabrol). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 19 janvier 1923.

54. — **Un cas d'épithélioma primitif de l'intestin grêle** (avec M. Bergeret). *Soc. Anat.*, 28 avril 1923.

55. — **Application des procédés néphélémétriques au dosage des faibles quantités d'albumine** (avec M. A. Gilbert et M. A. Laborde). *C. R. Soc. Biol.*, 30 juin 1923.

56. — **Polyarthrite hérédo-syphilitique chez l'adulte** (avec MM. A. Gilbert et E. Fatou). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 7 déc. 1923.

57. — **Considérations sur la pathogénie des œdèmes** (avec M. E. Biancani). *Presse Médicale*, 7 juin 1924.

58. — **Sur un cas de lipomatose symétrique** (avec MM. Ménétrier et Derville). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 20 juin 1924.

59. — **Recherches sur l'élimination de la cholestérine par le foie** (avec MM. E. Chabrol et Gambillard). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 11 juillet 1924.

60. — **Notions de physiologie pour qui veut pratiquer un tubage duodénal** (avec MM. E. Chabrol et Lapeyre). *Journ. Méd. Français*, décembre 1924.

61. — **Le tubage duodénal en pathologie hépatique et biliaire** (avec MM. Chabrol et Gambillard). *Journ. Méd. Français*, décembre 1924.

62. — **Quelques données sur la pathogénie des œdèmes** (avec M. E. Biancani). *Revue de Médecine*, déc. 1924).

63. — **Action in vitro des rayons ultra-violets sur l'hémoglobine oxycarbonée** (avec MM. E. et H. Biancani). *C. R. Soc. Biologie*, 4 avril 1925.

64. — **Contribution à l'étude des œdèmes d'origine hépatique** (avec MM. M. Villaret et E. Biancani). *Paris Médical*, 31 octobre 1925).

65. — **L'étude du chimisme gastrique par l'histamine** (avec MM. A. Gilbert et L. Bouttier). *Paris Médical*, 27 février 1926.

66. — **Etude comparative des pigments, des sels biliaires et de la cholestérine dans un cas de fistule du cholédoque** (avec MM. E. Chabrol et M. Bariéty). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 11 juin 1926.

67. — **Un cas de xanthome familial de forme pseudogoutteuse** (avec MM. A. Gilbert et E. Chabrol). *Bull. et Mém. Soc. Méd Hôp.*, 24 juin 1926.

68 — **Action empêchante des radiations ultra-violettes sur la vaccine expérimentale du lapin** (avec MM. P. Carnot et L. Camus). *C. R. Soc. Biologie*, 10 juillet 1926.

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1926-1929

69. — **Une des grandes théories de la physique contemporaine. La théorie des « Quanta »** (avec MM. E. et H. BIANCANI). *Revue d'Actinologie*, 1926, n° 3.

70. — **Action des rayons ultra-violets dans l'éruption variolique** (avec MM. L. CAMUS, P. CARNOT et P. J. TEISSIER). *C. R. Soc. Biologie*, 18 décembre 1926.

71. — **Action empêchante locale de l'irradiation par les rayons ultra-violets sur les réactions à la tuberculine** (avec MM. P. CARNOT, E. BIANCANI et E. AZERAD). *C. R. Soc. Biologie*, 2 avril 1927.

72. — **La biligénie après splénectomie** (avec M. E. CHABROL). *XIXe Congrès de Médecine*, Paris, 1927.

73. — **Le rayonnement de température** (avec MM. E. et H. BIANCANI). *Revue d'Actinologie*, 1927, n° 3.

74. — **Les troubles du métabolisme de l'eau chez les hépatiques** (avec M. M. VILLARET). *Progrès Médical*, 12 nov. 1927.

75. — **Splénectomie par pyléthrombose avec phlébite iliaque secondaire** (avec M. E. CHABROL). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 16 décembre 1927.

76. — **Un cas d'hérédo-syphilis osseuse rappelant la Maladie de Paget** (avec MM. E. FATOU et H. MILHIET). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 3 février 1928.



77. — **Sur un cas de tétanos céphalique** (avec MM. Coury et Castéran). *Soc. oto-neuro-oculistique*, 7 mars 1928.

78. — **Les sels biliaires ont-ils une action bradycardisante ?** (avec M. M. Bariéty). *C. R. Soc. Biologie*, 12 mai 1928.

79. — **Recherches sur les sels biliaires en pathologie hépatique** (avec MM. E. Chabrol et M. Bariéty). *Presse Médicale*, 7 juillet 1928.

80. — **Sur le microdosage colorimétrique des sels d'urane. Application au dosage du sodium suivant la méthode de Blanchetière** (avec Mlle M. Tissier). *C. R. Soc. Biologie*, 13 octobre 1928.

81. — **Le pH et les équilibres acido-basiques.** *Leçons du dimanche*. Baillière, Paris, 1929.

82. — **Hyperchlorhydrie globulaire, hyperchlorhydrie bulbaire et acidose rénale** (avec MM. J. Lenormand et F. P. Merklen). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 1er février 1929.

83. — **Le dosage des sels biliaires dans le liquide duodénal** (avec MM. E. Chabrol et M. Bariéty). *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 8 février 1929).

84. — **Recherches sur la formation de l'ammoniaque par le rein perfusé** (avec M. Justin-Besançon). *C. R. Soc. Biologie*, 23 février 1929.

85. — **Recherches sur la formation de l'ammoniaque par le rein perfusé ; facteurs intervenant dans la formation de l'ammoniaque par le rein isolé** (avec M. Justin-Besançon). *C. R. Soc. Biologie*, 9 mars 1929.

86. — **Généralités sur le sang. Etude technique, morphologique, chimique et physiopathologique** (avec Mlle M. Tissier). *Traité de Médecine et de Thérapeutique*. Baillière, Paris. (Sous presse).

Exposé analytique

On trouvera dans notre exposé chronologique l'indication de quelques observations isolées que leurs particularités cliniques ou certaines conditions favorables d'examen nous ont incité à publier.

Nous retiendrons surtout ici les études d'ensemble que nous avons poursuivies depuis une vingtaine d'années sur les ictères et les maladies du foie.

Nos recherches, presque toutes effectuées sous la direction du professeur Gilbert et avec la collaboration de notre ami Etienne Chabrol, ont porté sur l'hémolyse normale et pathologique, sur la biligénie pigmentaire, sur les sels biliaires, sur les applications du tubage duodénal. Elles feront l'objet des principaux chapitres de la première partie de cet exposé.

Dans une seconde partie, nous résumerons plus rapidement quelques autres recherches sur différents sujets.

Première Partie

RECHERCHES SUR LES ICTÈRES ET LES MALADIES DU FOIE

L'HÉMOLYSE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

L'épreuve de Hamburger ne constitue point le criterium de l'hyperhémolyse

Le point de départ de notre étude fut l'observation des *ictères acholuriques simples* dont le degré le plus accusé, l'*ictère chronique splénomégalique*, s'accompagne, ainsi que l'a montré le professeur Chauffard, d'une fragilité spéciale des globules rouges aux solutions hypotoniques, d'où sa dénomination d'*ictère congénital hémolytique*.

Cette fragilité globulaire, qui fut le point de départ d'une conception pathogénique nouvelle, doit-elle être envisagée comme le critérium absolu de l'hyperhémolyse ?

Pouvons-nous, sous le couvert de l'épreuve de Hamburger, rejeter du cadre de l'hémolyse exagérée toute une série de modalités d'ictère acholurique et opposer ainsi une maladie nouvelle : *l'ictère hémolytique,* aux faits anciens d'*ictère par polycholie* dans lesquels la résistance des globules rouges n'est point forcément modifiée ?

Cette conclusion ne nous a pas paru légitime. Déjà l'observation clinique montrant des cas nombreux de transition entre la cholémie familiale et l'ictère hémolytique congénital, avait semblé contraire à tout démembrement des ictères acholuriques (Gilbert et Lereboullet, Cade et Chalier).

Nous avons cherché à établir qu'une semblable scission ne se justifiait pas davantage par l'hématologie.

Nous ne rapporterons ici que trois exemples empruntés à l'étude de l'ictère chronique splénomégalique.

a) Dans une même famille, la mère et la fille sont toutes deux atteintes d'ictère chronique splénomégalique, mais alors que la mère offre de la fragilité globulaire, la fille présente au contraire une résistance normale des hématies.

b) Chez certains sujets, l'ictère chronique splénomégalique peut évoluer sans fragilité globulaire habituelle et ne présenter de la fragilité que par intermittence.

c) Le type extrême de l'hémolyse ictérigène ne s'accompagne pas forcément de fragilité globulaire. Nous en avons publié un cas des plus net chez un malade atteint parallèlement d'ictère chronique splénomégalique et d'anémie pernicieuse, et qui bénéficia de la splénectomie.

L'expérimentation vient du reste corroborer les données de l'observation clinique. MM. Gilbert et Chabrol, étudiant chez le chien l'intoxication par la toluilène-diamine, ont pu noter que la fragilité globulaire n'apparaissait que d'*une façon très éphémère* et *avec un réel retard sur*

le début de la cholémie. Avec les mêmes auteurs, nous avons montré qu'*in vitro*, des globules de chiens placés dans une solution de toluilène à 1/500 ou 1/200 gardaient au bout de 24 heures, *à l'épreuve de Hamburger*, la même résistance que des hématies témoins, conservées le même laps de temps dans de l'eau physiologique. Et cependant, en dépit de l'épreuve de Hamburger, les hématies soumises à l'action de la toluilène se montrent plus facilement destructibles que les globules témoins, lorsqu'on les éprouve au moyen des extraits de rate.

De résistance normale vis-à-vis des solutions hypotoniques, les hématies intoxiquées se révèlent fragiles vis-à-vis des extraits spléniques.

Cette expérience que nous avons reproduite à différentes reprises montre bien le sens que l'on doit accorder en clinique à l'épreuve des solutions hypochlorurées. Il n'existe pas *une fragilité globulaire*, mais *des fragilités* que dissocie aisément l'emploi comparatif des différentes techniques (eau chlorurée, saponine, sérums normaux, extraits d'organes). L'épreuve de Hamburger n'est qu'une de ces techniques ; la fragilité qu'elle met en évidence est un *témoin précieux* de l'hyperhémolyse, *mais un témoin infidèle*, si l'on tient compte des faits nombreux de fragilité globulaire qui *ne font pas leur preuve* aux solutions hypotoniques.

La fonction érythrolytique de la rate
(N° 19)

L'inconstance de la fragilité globulaire devait nous conduire à rechercher au niveau des divers parenchymes la raison d'être de l'hyperhémolyse.

C'est vers l'étude de la fonction érythrolytique de la rate que nous nous sommes orienté tout d'abord.

Nous avons passé en revue dans notre thèse et dans différentes publications les arguments de tous ordres qu'on peut invoquer en faveur de cette fonction.

a) **Les données de l'histologie**

Les examens histologiques montrent d'une façon indiscutable qu'il s'effectue au niveau de la rate un travail de destruction globulaire. On trouve en effet dans le parenchyme splénique des globules rouges en voie d'altération, et des granulations offrant les réactions ferriques. Un certain nombre de ces granulations bleuissent franchement par le ferrocyanure de potassium et l'acide chlorhydrique et correspondent à du *fer libre*, hydrate d'oxyde de fer ou rubigine de Lapicque. D'autres, au contraire, présentent une teinte plus jaune et plus tardive et sont constitués, vraisemblablement, par du *fer encore faiblement combiné.*

Les globules rouges altérés de même que les granulations hémoglobiniques s'observent soit à l'*état libre,* soit *inclus à l'intérieur des macrophages.* L'étude anatomique révèle ainsi l'existence d'un double processus hémoly-

tique, l'un extra-cellulaire, l'autre macrophagique ; mais il est difficile de se prononcer d'une façon précise sur la subordination mutuelle de chacun d'eux.

b) **Comparaison du sang à l'entrée et à la sortie de la rate**

La *détermination du nombre des globules rouges* à l'entrée et à la sortie de la rate ne semble pas capable de fournir d'argument pour ou contre l'existence d'une hémolyse intra-splénique. Nous avons montré en effet que les différences susceptibles d'exister entre le sang de l'artère et le sang de la veine splénique ne pouvaient être que très légères, vraisemblablement inférieures à 1/600, pour ce qui est du nombre des hématies. Or nos méthodes de numération sont loin de comporter un tel degré de précision, surtout dans le cas particulier des vaisseaux spléniques, où la récolte du sang ne va pas sans une certaine perturbation apportée au régime circulatoire.

La recherche de l'hémoglobine libre dans le plasma de la veine splénique se heurte également à des difficultés techniques, qui imposent nécessairement des réserves dans l'interprétation des résultats. En fait, nous n'avons pas réussi à mettre en évidence, d'une façon indiscutable, la présence d'hémoglobine libre, ni dans le sang de la veine splénique, ni dans le sang recueilli directement par incision du tissu même de la rate.

c) Les données expérimentales fournies par la splénectomie

L'étude du sang, avant et après splénectomie, donne, en ce qui concerne le nombre des globules rouges et la quantité d'hémoglobine, des résultats contradictoires. Les modifications observées semblent, en effet, plutôt dépendre du traumatisme opératoire ou de perturbations accidentelles que de la splénectomie proprement dite.

L'extirpation de la rate ne semble pas retarder l'évolution des pléthores artificielles obtenues par transfusion.

Elle ne paraît pas modifier sensiblement la résistance des hématies normales vis-à-vis des solutions hypotoniques.

Elle semble ralentir l'action de certains poisons hématiques tels que la toluilène-diamine ou la pirodine.

Elle fait diminuer d'une façon très notable la quantité de pigments biliaires secrétée régulièrement chaque jour.

d) Etude des extraits spléniques (Nos 8, 9, 11, 12, 13, 16, 17, 19, 22)

En préparant un grand nombre d'extraits spléniques de chiens, par broyage de la rate en présence d'eau chlorurée, nous avons pu vérifier que ces extraits spléniques possédaient des propriétés auto-hémolysantes manifestes.

Ces données, en accord avec les observations de

M. Nolf, et confirmées par M. O. Weill, ont été contestées de différents côtés.

En raison de ces contradictions, nous avons été amené à préciser à différentes reprises tel ou tel détail de technique, montrant tour à tour la nécessité de pratiquer des dilutions de l'extrait et d'éprouver celui-ci vis-à-vis de quantités convenables de globules rouges.

On nous a objecté que le pouvoir hémolytique du suc de rate de chien était dû à des phénomènes de septicité ou encore de vieillissement et d'autolyse secondaire. Mais nous avons pu montrer que les extraits spléniques, *fraîchement préparés,* hémolysaient nettement les globules rouges du chien correspondant alors qu'ils restaient sans effet sur des hématies humaines et sur des hématies de mouton, même vieilles de plus de 48 heures.

La présence d'une substance auto-hémolysante dans le suc de rate du chien constitue donc pour nous un fait bien établi.

Quelle en est la portée dans le problème général de l'hémolyse ? Il semble difficile, à l'heure actuelle, de se prononcer sur ce point.

Nous avons vérifié que cette substance *résistait au chauffage à 56°* pendant trois quarts d'heure, mais qu'une température plus élevée, 80 à 100°, modifiait son pouvoir hémolysant.

Elle paraît douée au premier abord d'une certaine spécificité, mais cette spécificité n'est probablement qu'apparente, tenant à une sensibilité particulière des hématies du chien.

D'autres organes que la rate possèdent, chez le chien, des propriétés auto-hémolysantes.

Par contre, l'action auto-hémolysante du suc de rate ne se vérifie pas d'une façon régulière dans la série animale ; on la retrouve à un léger degré chez le cobaye, mais elle semble faire défaut chez l'homme, le mouton, le porc et le lapin.

e) Origine splénique de la fragilité globulaire

Dans des recherches ultérieures, en plaçant des globules rouges de chien au contact des substances hémolysantes que contient le suc de rate correspondant, nous avons reconnu que le parenchyme splénique pouvait sensibiliser les hématies, sans mettre nécessairement en liberté leur matière colorante. C'est là un fait qui jette une certaine lumière sur la pathogénie de l'hyperhémolyse et l'on conçoit que l'on puisse opposer cette sensibilisation indirecte des globules rouges, par la rate, à la sensibilisation qu'effectuent directement dans le sang circulant les toxines parasitaires ou microbiennes au cours de certains ictères hémolytiques acquis.

Comme on le voit, c'est un sens très général qu'il convient d'accorder au terme d'hémolyse splénique. Non seulement la rate commande la destruction des globules fragiles suivant l'hypothèse que M. Chauffard avait développée en 1907, mais encore *elle paraît susceptible de présider à cette fragilisation*.

La splénectomie dans les processus d'hyperhémolyse (Nos 25, 29, 31)

Ces conclusions expérimentales ont eu pour corollaire des déductions thérapeutiques. Nous avons rapporté la première observation d'ictère chronique splénomégalique, qui ait été traité en France, avec succès, par l'ablation de la rate.

Lorsque M. Hartmann opéra notre malade, en décembre 1912, nous ne connaissions que huit observations à l'actif de la splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique. C'étaient les faits rapportés par Banti, Umber, Vaquez et Giroux, Micheli, Klemperer, Roth, Antonelli et Bosc. Depuis lors, comme on peut en juger à la lecture de notre travail de 1914, le nombre de ces interventions s'est rapidement accru. Nous en avons réuni les cinquante premières. Il semble que ce chiffre ait actuellement doublé, grâce aux recherches des auteurs américains. On en trouvera la liste dans le travail que nous avons fait paraître en juillet 1918 (29).

Bien entendu, il convient d'être en garde contre l'engouement opératoire dans une affection dont le pronostic est le plus souvent bénin et que l'on a maintes fois définie en ces termes : « Il s'agit d'ictériques bien plus que de malades ». Deux indications opératoires doivent être, selon nous, mises en relief : c'est *la marche progressive de la déglobulisation vers l'anémie pernicieuse*, c'est ensuite *la fréquence et l'intensité des crises douloureuses* dans la région du foie,

Envisagés dans leur ensemble, les résultats ont été nettement favorables ; et sans parler, comme les auteurs italiens, de véritables résurrections, on doit reconnaître que d'une façon générale, la jaunisse et l'anémie s'améliorent progressivement à la suite de l'intervention. La mortalité post-opératoire est comprise entre 7 et 10 %.

Les résultats sont moins nets en ce qui concerne la fragilité globulaire qui se trouve cependant, dans bon nombre de cas, plus ou moins améliorée par la splénectomie. Chez notre opéré, quatre ans après l'intervention, la résistance des hématies était notablement accrue. Chez deux autres malades que nous avons observés depuis, la splénectomie fit disparaître à peu près complètement la jaunisse, mais n'influença que peu la fragilité globulaire.

Dans le même mémoire, nous avons rappelé les résultats que donne la splénectomie dans le syndrome de Banti. Ici, la mortalité est de 14 à 16 % et ce chiffre est d'autant plus élevé que nombre d'observations favorables, rapportées sous le nom de maladie de Banti, concernent en réalité des ictères chroniques splénomégaliques.

RECHERCHES SUR LA BILIGÉNIE PIGMENTAIRE

(Nos 6 et 10)

L'observation des phénomènes de biligénie locale a fait contester, au cours de ces dernières années, l'intervention du foie dans la transformation de l'hémoglobine en pigment biliaire. Le parenchyme hépatique ne serait plus dès lors qu'un simple *filtre*, ayant pour fonction d'éliminer la bilirubine *formée en dehors de lui*.

En reprenant les expériences déjà anciennes de Tarchanoff et en les complétant par l'analyse du sérum sanguin, nous avons abouti à des conclusions opposées, et vérifié par là même la conception classique.

Sur 14 chiens porteurs d'une fistule cholédocienne temporaire associée à la ligature du canal cystique, nous avons étudié le rythme de l'élimination biliaire, avant et après l'injection intraveineuse d'une solution isotonique d'hémoglobine.

Nos animaux étaient anesthésiés à la chloralose, cette substance n'exerçant point, ainsi que nous avons pu le vérifier, d'action sensible sur la biligénie.

L'hémoglobine injectée provenait de l'animal même en expérience. Après laquage du sang, on la ramenait au taux de 2 % en milieu isotonique. C'est cette solution qu'on réinjectait dans les veines à raison de 12 c. c. 5 par kilo d'animal.

Les tableaux ci-dessous ont trait à deux de nos expériences.

TABLEAU I

La sécrétion biliaire consécutive aux injections d'hémoglobine

Chien : 10 kilogr. 500

HEURES	QUANTITÉ de bile excrétée en cc.	COLORATION	QUANTITÉ de bilirubine par demi-heure
3 h. 20 à 3 h. 50	4,9	1	4,9
3 — 50 à 4 — 20	3,7	1,3	4,8
4 — 20 à 4 — 50	3,4	1,48	5,03
4 — 50 à 5 — 20	3,3	1,54	5,18
5 — 20 à 5 — 50	3	2,05	6,15
Injection intraveineuse d'hémoglobine			
5 h. 50 à 6 h. 20	4	2	8
6 — 20 à 6 — 50	5,5	2,85	15,67
6 — 50 à 7 — 20	5,6	3,33	18,64
7 — 20 à 9 — 05	20	2,65	15,2
9 — 05 à 9 — 35	6,6	2	13,2
9 — 35 à 10 — 05	5,25	2,1	11,02
10 — 05 à 10 — 35	4	2,61	10,64

Chien : 19 kilogr.

HEURES	QUANTITÉ de bile excrétée en cc.	COLORATION	QUANTITÉ de bilirubine par demi-heure
3 h. 1/4 à 3 h. 3/4	5,9	1	5,9
3 — 3/4 à 4 — 1/4	5,15	1,43	7,36
4 — 1/4 à 4 — 3/4	4,4	1,48	6,51
4 — 3/4 à 5 — 1/4	4	1,54	6,16
Injection intraveineuse d'hémoglobine			
5 h. 1/4 à 5 h. 3/4	3,25	1,74	5,65
5 — 3/4 à 6 — 1/4	4,4	2.2	9,68
6 — 1/4 à 6 — 3/4	4,85	4,21	20,4
6 — 3/4 à 7 — 1/4	6,6	4,21	27,78
7 — 1/4 à 7 — 3/4	8,2	3.3	27,06
7 — 3/4 à 9 — 1/4	23	2,42	18,55
9 — 1/4 à 9 — 3/4	6 85	2.35	16,09
9 — 3/4 à 10 — 1/4	6,55	2,5	16,37
10 — 1/4 à 10 — 3/4	5,5	2,85	15,67

Comme on le voit, la quantité de pigments biliaires, qui était restée à peu près stationnaire pendant trois ou quatre demi-heures avant l'injection, augmente brusquement une demi-heure après celle-ci. Elle atteint son maximum vers la deuxième heure pour se maintenir à un chiffre élevé durant trois ou quatre heures et descendre ensuite progressivement. Le chiffre maximum de la biligénie peut atteindre ainsi 4 ou 5 fois celui qui précédait l'injection d'hémoglobine.

Alors que cette hyperbiligénie atteignait son maximum, nous avons recherché si le sérum de nos animaux ne renfermait pas de bilirubine. Or le procédé, pourtant très sensible, de Grimbert ne nous a pas permis d'en déceler la présence.

Nous en avons conclu que, dans les conditions expérimentales où nous nous étions placés, *ce n'était pas dans le sang qu'avaient pris naissance les pigments biliaires.* Contrairement à l'opinion de Tarchanoff, *c'est au niveau de l'appareil spléno-hépatique que s'effectue la transformation de l'hémoglobine.*

Afin de préciser la part respective qui revenait dans cette transformation à la rate et au foie, nous avons institué une nouvelle série d'expériences.

Sur 6 chiens normaux et sur 6 chiens splénectomisés nous avons cherché, comme précédemment, l'élimination biliaire que provoque l'injection d'une même quantité d'hémoglobine, rapportée au poids de l'animal.

TABLEAU II

La sécrétion biliaire consécutive aux injections d'hémoglobine (après splénectomie)

Chien : 15 kilog. 800

HEURES	QUANTITÉ de bile excrétée en cc.	COLORATION	QUANTITÉ de bilirubine par demi-heure
Midi 1/2 à 1 h.	3,6	1	3,6
1 — à 1 — 1/2	2.7	1,48	4
1 — 1/2 à 2 —	2,9	1,66	4,7
2 — à 2 — 1/2	1,9	1,9	3,6
2 — 1/2 à 3 —	2,7	2,2	5,9
3 — à 3 — 1/2	2,5	2,2	5,5
Injection intraveineuse d'hémoglobine			
3 h. 1/2 à 4 h.	3	2	6
4 — à 4 — 1/2	4,6	1,75	8,05
4 — 1/2 à 5 —	4,5	4	18
5 — à 5 — 1/2	6,6	4	26,4
5 — 1/2 à 6 —	3,65	5,73	21
6 — à 6 — 1/2	2,1	8	16,8
6 — 1/2 à 7 —	1,5	12,7	19,35
7 — à 7 — 1/2	1,15	17,7	20,35
7 — 1/2 à 10 —	2.45	21,8	10,68
10 — à 10 — 1/2	0,7	26,6	18,62

Chien : 17 kilogr. 500

HEURES	QUANTITÉ de bile excrétée en cc.	COLORATION	QUANTITÉ de bilirubine par demi-heure
3 h. 1/2 à 4 h.	3,25	1	3,25
4 — à 4 — 1/2	2,25	1,27	2,85
4 — 1/2 à 5 —	1,7	1,28	2.97
5 — à 6 —	3,65	1,33	2,42
Injection intraveineuse d'hémoglobine			
6 h. à 6 h. 1/2	4,5	1,14	5,13
6 — 1/2 à 7 —	11,1	1	11,1
7 — à 7 — 1/2	6,1	1,81	11,04
7 — 1/2 à 9 — 20	11,2	3	10,08
9 — 20 à Minuit 40	9	4,44	6

La comparaison des chiffres obtenus nous a montré que la sécrétion biliaire *suivait un rythme identique et atteignait les mêmes valeurs* chez le chien normal et chez le chien splénectomisé. Dans l'un et l'autre cas elle parvenait à son maximum vers la deuxième heure et présentait alors, pour la masse d'hémoglobine fournie, un chiffre environ 4 fois plus fort que celui qui précédait l'injection.

Le foie peut donc transformer directement, sans l'intermédiaire de la rate, l'hémoglobine qu'on lui apporte expérimentalement. Placée sur l'une des branches d'origine de la veine porte, la rate représente un des foyers principaux de mise en liberté de l'hémoglobine ; c'est elle qui fournit au foie une grande partie de ses matériaux biligéniques, mais elle ne semble pas exercer, par elle-même, d'action marquée dans leur transformation.

L'intervention du foie dans la genèse de la bilirubine paraît donc primordiale. Le foie n'est pas un simple filtre chargé d'éliminer des pigments biliaires formés en dehors de lui. C'est à son niveau même, au contraire, et comme marque de son activité propre, que s'effectue la transformation de l'hémoglobine. Les phénomènes de « biligénie locale », dans leur évolution *lente et tardive*, ne représentent qu'une fonction contingente et accessoire, lorsqu'on la compare à l'hyperbiligénie *massive* et *presque immédiate* que provoque, au niveau du foie, une injection d'hémoglobine.

La rapidité même de cette surproduction pigmentaire implique l'intervention d'un processus autre que celui extrêmement lent des biligénies extra-hépatiques

et par là même on est conduit à restituer au foie une grande partie de cette fonction productrice du pigment biliaire, dont les travaux modernes cherchent à le déposséder.

LES SELS BILIAIRES EN PATHOLOGIE HÉPATIQUE
LE PROBLÈME DES ICTÈRES DISSOCIÉS

(Nos 37, 39, 40, 42, 51, 53, 61, 66)

I. — Recherche et évaluation quantitative des sels biliaires. Discussion technique

L'étude des sels biliaires se heurte en pratique à de grosses difficultés d'ordre technique.

S'il est aisé, en effet, d'isoler chimiquement et de peser les grandes quantités de sels biliaires éliminées par une fistule ou ramenées chez l'homme par le tubage duonénal, s'il est facile également, par différents procédés, de mettre en évidence des traces de ces substances lorsqu'elles sont en solution pure dans l'eau distillée, il n'en est plus de même, malheureusement, lorsqu'on s'adresse au sang ou aux urines. Dans ces milieux complexes, les sels biliaires ne figurent jamais qu'en proportion très faible, inaccessible à la méthode pondérable, et les techniques ne peuvent les déceler qu'en faisant appel à la réaction colorée de Pettenkofer ou à cette propriété curieuse qu'ont les sels biliaires d'abaisser la tension superficielle de leurs solvants.

Nos recherches ont porté sur les urines, sur le sérum sanguin et, en dernier lieu sur le liquide retiré par tubage duodénal.

A. — **Les urines**

La stalagmométrie. — En ce qui concerne les urines, nous nous sommes adressé surtout à la *méthode stalagmométrique,* proposée, il y a déjà plusieurs années, par Lyon-Caen. Cette méthode, basée sur les modifications que les sels biliaires impriment à la tension superficielle, partage avec la réation de Hay les inconvénients d'une méthode indirecte, mais nous avons montré qu'elle présentait sur le procédé à la fleur de soufre de sérieux avantages, comme *plus fidèle* et *plus complète* dans ses indications. La réaction de Hay ne fournit en effet qu'un repère dans l'échelle décroissante des tensions abaissées. Encore ce repère n'est-il pas d'une netteté absolue : la fleur de soufre reste en suspension pour des tensions supérieures à 900 ; elle tombe franchement pour des tensions très abaissées au-dessous de 800, mais, dans l'intervalle, la réaction reste douteuse : ses indications varient suivant l'opérateur, suivant la durée de l'expérience, suivant l'échantillon de fleur de soufre utilisé, tous inconvénients qui n'ont pas leur équivalent dans la méthode stalagmométrique.

Cette dernière consiste à mesurer le nombre de gouttes donné par le compte-gouttes normal pour 1 centimètre cube. On peut se servir à cet usage d'un simple compte-gouttes de Duclaux, dont la capacité est de 5 centimètres cubes, correspondant à 100 gouttes d'eau

distillée. On prendra la précaution de faire l'écoulement à une vitesse régulière (1 goutte environ par seconde) et de vérifier l'étalonnage de l'instrument, qui donne souvent avec l'eau distillée quelques gouttes, en plus ou en moins, des 100 gouttes, chiffre normal.

Soient N, le nombre de gouttes fourni par la solution de sels biliaires, A, le nombre correspondant à l'eau distillée (100, si l'appareil est bien construit) ; si l'on prend conventionnellement 1000 comme tension superficielle de l'eau distillée, la tension superficielle Tx de la solution de sels biliaires sera donnée par la formule :

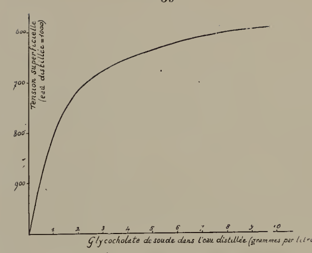
$$Tx = 1000 \times \frac{A}{N} \times D$$

D étant la densité de la solution envisagée.

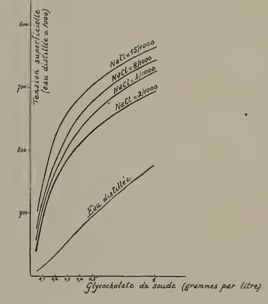
L'abaissement de la tension superficielle ou *dénivellation* produite par les sels biliaires dépend de la concentration et de la présence dans la solution d'autres substances, en particulier de NaCl, qui n'a pourtant, par lui-même, qu'un pouvoir dénivellant pratiquement nul (*dénivellant indirect*).

Les courbes ci-dessous donnent les valeurs que nous avons obtenues en mesurant la tension superficielle de solutions de glycocholate de soude dans l'eau distillée et dans de l'eau renfermant 2 ‰, 4 ‰, 8 ‰, 15 ‰ de chlorure de sodium.

Comme on le voit, l'effet dénivellant, très sensible pour les petites quantités de sels biliaires, devient ensuite beaucoup moins manifeste lorsqu'on augmente encore la concentration. Une remarque analogue s'ap-



Tension superficielle de solutions de glycocholate de soude dans l'eau distillée.



Tension superficielle de solutions de glycocholate de soude dans l'eau distillée et dans de l'eau renfermant $2^0/_{00}$, $4^0/_{00}$, $8^0/_{00}$, $15^0/_{00}$ de chlorure de sodium.

plique à l'action indirecte des doses croissantes de chlorure de sodium.

Il nous a paru intéressant de préciser par l'expérience dans quelle mesure la stalagmométrie était à même de fournir une indication sur la présence de sels biliaires dans les urines.

Dans ce but, nous avons pratiqué près de 300 déterminations stalagmométriques chez une centaine de malades, que l'on peut ranger en trois catégories :

1° Pour les tensions très abaissées, comprises entre 700 et 850, nous avons un total de 34 sujets, parmi lesquels figurent 31 hépatiques avérés (90 %) ;

2° Aux tensions moyennes de 850 à 900 correspondent, dans notre statistique, 15 malades, dont 9 étaient atteints d'une lésion manifeste du foie (60 %) ;

3° De 900 à 1000 se rangent 50 sujets, dont 16 seulement étaient suspects d'une tare hépatique (32 %).

En comparant ces résultats, nous voyons qu'un abaissement de la tension superficielle des urines au voisinage de *850* constitue une très sérieuse présomption en faveur de la cholurie saline, puisque 90 % des malades, qui avaient une tension inférieure à ce chiffre, présentaient du côté du foie des manifestations incontestables.

Mais il ne s'agit là que d'une *tension superficielle de présomption* et non de certitude, dont on doit, autant que possible, contrôler les indications par la méthode chimique de Pettenkofer.

La réaction de Pettenkofer dans les urines. — La réaction de Pettenkofer a depuis longtemps tenté les chimistes qui tour à tour ont essayé de l'adapter au milieu complexe des urines. La plupart ont reconnu la nécessité de procéder au préalable à un *isolement relatif des sels biliaires*, pour les débarrasser, autant que possible, des substances gênantes, qui risquent de masquer complètement la réaction.

Nous avons utilisé dans ce but, l'ancien procédé de Hoppe-Seyler aux sels de plomb et celui plus récent de Meillère au noir-animal.

Ce dernier est particulièrement simple et rapide. Il nous a semblé qu'il y avait intérêt à ne pas dépasser la proportion de 2 à 3 grammes de noir-animal pour 100 centimètres cubes d'urine. Cette quantité est en effet suffisante pour fixer la totalité des substances dénivelantes et l'épuisement ultérieur par l'alcool s'en trouve facilité.

100 cent. cubes d'urine sont agités avec 2 à 3 grammes de noir-animal (noir œnologique de préférence). Au bout de 5 à 10 minutes, on filtre sur Becker ; le dépôt est lavé à l'eau ammoniacale à 1 pour 10, puis à l'eau distillée : on sèche à l'étuve et l'on épuise le noir, péalablement pulvérisé, par 50 centimètres cubes d'alcool à 95° bouillant. On filtre à chaud ; le filtrat est évaporé dans une capsule au bain-marie et c'est sur le résidu qu'on procède à la réaction de Pettenkofer.

Dans ce but, le résidu est redissout, en s'aidant d'un agitateur, dans 5 centimètres cubes d'acide sulfurique *préalablement dilué de son volume d'eau et refroidi* ; on ajoute une goutte d'une solution aqueuse de furfurol à 1 %. Le mélange est

alors versé dans un tube à essai et porté au bain-marie à 65°
pendant 5 minutes.

La réaction ainsi obtenue n'offre pas la belle coloration pourpre que donnent les solutions pures de sels biliaires, mais une teinte brunâtre ou brun-rougeâtre, ce qui ne saurait surprendre, étant donné que les manipulations précédentes n'ont pu libérer complètement les sels biliaires des substances organiques qui leur sont associées dans les urines.

Fort heureusement *l'examen spectroscopique* intervient ici pour contrôler les résultats. Avec une quantité notable de sels biliaires, on observe dans le vert au niveau de $\lambda = 515$ la bande d'absorption caractéristique, moins nette bien entendu qu'avec les solutions pures de sels biliaires, mais bien distincte cependant de l'ombre aux limites diffuses qui efface toujours la partie droite du spectre et qui se poursuit d'autant plus vers la gauche que l'isolement des sels a été moins parfait.

Toute réaction de Pettenkofer doit être contrôlée par l'examen spectroscopique. Seule la bande caractéristique spécifie une réaction authentique.

Pour nous faire une idée de la sensibilité de cette méthode, nous avons ajouté artificiellement, à des urines normales, des quantités croissantes de sels biliaires. Cette sensibilité n'est pas très grande et oscille autour de 0 gr. 10 de glycocholate de soude par litre et elle est probablement moindre encore lorsqu'on s'adresse à des urines pathologiques. Au-dessous de ces chiffres, l'isolement des sels biliaires reste trop imparfait pour qu'on

puisse, par dilutions progressives, faire apparaître la bande spectrale caractéristique. Il va sans dire qu'on ne retirerait aucun avantage en opérant sur des quantités plus considérables d'urine.

Le chiffre de 0 gr. 10 nous paraît donc constituer la limite de sensibilité d'une réaction authentique. Encore verrons-nous qu'il est assez rarement constaté à l'état pathologique.

B. — Le sérum sanguin

Plus encore que dans les urines, il est difficile de mettre en évidence la présence de sels biliaires dans le sérum sanguin. Les indications de la stalagmométrie sont ici d'une interprétation trop incertaine, et l'on est forcé d'avoir recours à la réaction de Pottenkofer.

Avec le Professeur Gilbert et Chabrol, nous avons proposé la technique suivante :

2 centimètres cubes de sérum sont précipités par 20 centimètres cubes d'alcool à 95° ; le mélange est porté quelques minutes à l'ébullition et filtré chaud ; le filtrat recueilli dans une capsule de porcelaine est évaporé au bain-marie et c'est sur le résidu qu'on opère directement la réaction de Pettenkofer, suivie de son contrôle spectroscopique.

Ce procédé ne réalise, bien entendu, qu'un isolement très imparfait des sels biliaires, mais il réduit les déperditions au minimum. Sa sensibilité est de l'ordre de 0 gr. 10 par litre, quantité qui n'est rencontrée, du reste, à l'état pathologique, que d'une façon exceptionnelle.

C. — Le liquide duodénal

Avec le liquide duodénal, nous nous retrouvons placés dans des conditions de recherches favorables, voisines de celles que réalisent les expériences physiologiques. Le liquide duodénal est, en effet, très riche en sels biliaires, et la méthode pondérale lui est directement applicable, au même titre qu'à la bile d'une fistule expérimentale.

Pour les mêmes raisons, la réaction de Pettenkofer est ici d'une grande netteté. On la met facilement en évidence après avoir dilué le liquide 100 fois et 200 fois, et grâce à ces dilutions successives, on pourrait jeter les bases d'une méthode de dosage par « réaction limite ».

Mais, en fait, l'abondance même des sels biliaires dans le liquide duodénal, leur pureté relative, ou du moins leur grande prédominance dans ce milieu, permettent de recourir d'une façon beaucoup plus simple à la *méthode stalagmométrique* qui offre, ici, de très sérieuses garanties.

Le liquide *doit être dilué* 10, 15, 20 fois ou davantage, de façon à donner au compte-gouttes de Duclaux, un chiffre voisin de 120 gouttes, correspondant environ à 1 gramme de glycocholate de soude par litre. Employé pur, en effet, le liquide duodénal donnerait un chiffre de l'ordre de 160 ou 180 gouttes aux 5 centimètres cubes. Pour ces valeurs, la courbe représentative des tensions superficielles est presque horizontale : de faibles écarts dans le nombre des gouttes correspondent, dans cette

zone à des différences très grandes dans la teneur en sels biliaires, d'où la nécessité d'une dilution convenable qui ramène la dénivellation dans la portion franchement ascendante de la courbe des tensions.

La dilution présente, en outre, un autre avantage : grâce à elle, se trouve annulée, d'une façon à peu près complète, l'influence des dénivellants parasites directs ou indirects qui peuvent se trouver mêlés aux sels biliaires dans le contenu duodénal.

Bien entendu, malgré toutes ces conditions favorables, la méthode stalagmométrique appliquée au liquide duodénal n'offre pas la rigueur absolue d'une détermination pondérale ; elle reste troublée, en particulier, par les variations dans la teneur respective en glycocholate et en taurocholate, mais, telle quelle, elle nous a paru très suffisante pour débrouiller les grandes lignes d'un problème sur lequel on ne possédait jusqu'à présent que peu de documents.

Il va sans dire que les indications fournies par l'analyse du liquide duodénal sont *purement qualitatives*, étant donnée l'impossibilité dans laquelle nous sommes de recueillir par la sonde d'Einhorn la totalité de la sécrétion biliaire. Aussi avons-nous toujours comparé le chiffrc des sels biliaires à celui des autres éléments du liquide duodénal : pigments ou cholestérine ; nous avons pu, de la sorte, établir certains rapports, tel le rapport $\frac{\text{sel}}{\text{pigments}}$ ou *indice biliaire*, dont les variations, nous allons le voir, ne sont pas sans intérêt, à l'état pathologique.

II. — Les sels biliaires à l'état physiologique et à l'état pathologique
Le problème des ictères dissociés

Nous avons étudié les sels biliaires, d'une part à l'état normal et d'autre part au cours de différents états pathologiques, en particulier, au cours des ictères et des cirrhoses du foie.

Voici les conclusions principales qui nous ont paru se dégager de nos recherches.

A. — Etat normal

A l'état normal, les sels biliaires ne peuvent être décelés que dans les voies biliaires et les parties hautes de l'intestin. Nous avons trouvé dans le *liquide duodénal* des chiffres oscillant autour de 18 grammes avec des écarts, du reste assez grands. Le rapport $\frac{\text{sel}}{\text{pigments}}$ ou indice biliaire a sa valeur moyenne aux environs de 40, le rapport $\frac{\text{sel}}{\text{cholestérine}}$ aux environs de 40 également.

En ce qui concerne le *sérum sanguin,* la technique que nous avons exposée ne nous a jamais donné chez l'homme normal que des résultats négatifs, ce qui signifie que, s'il existe une cholémie saline physiologique, elle reste, en tout cas, inférieure aux taux de 0 gr. 10 par litre.

Dans les *urines normales,* la réaction de Pettenkofer est également négative. La stalagmométrie révèle une tension superficielle comprise entre 900 et 1000. Ce que

nous avons dit plus haut de l'interprétation de ces chiffres montre qu'il serait prématuré de conclure à l'existence d'une cholurie saline physiologique.

B. — **Les ictères par rétention**

Au cours des grands ictères par rétention, nous avons été surpris de ne pas trouver dans le sang et les urines les quantités importantes de sels biliaires auxquelles on était en droit de s'attendre du fait de l'obstruction complète des voies biliaires.

Nous avons examiné le *sérum* d'une quinzaine d'ictériques atteints respectivement de cancer du pancréas, de lithiase biliaire, d'ictère catarrhal, de spirochétose ictérigène. Pour la plupart d'entre eux, *le taux de la cholémie saline ne dépassait guère la limite de sensibilité de notre méthode,* c'est-à-dire 10 centigrammes par litre. Et cependant, chez les mêmes sujets, la cholémie pigmentaire était considérable puisqu'elle atteignait en moyenne 1 gramme de bilirubine p. 1000.

On pouvait expliquer ce désaccord en supposant que les sels biliaires, très diffusibles, s'éliminaient à la faveur d'un seuil rénal très bas, beaucoup plus bas que celui de la bilirubine, et devaient se retrouver en proportion élevée dans les urines.

Que nous apprennent à cet égard les *urines* du grand ictère par rétention ?

A en juger par leur tension superficielle très abaissée, elles témoignent d'une cholurie saline incontestable. La réaction de Hay est franchement positive. La stalagmométrie donne les plus faibles chiffres de ten-

sion que l'on puisse enregistrer et qui peuvent descendre jusqu'au voisinage de 700.

Toutefois, il est aisé de démontrer que ces tensions très abaissées ne correspondent point à de très fortes proportions de sels biliaires, 1 gramme, tout au plus, si l'on se reporte aux courbes obtenues en partant d'une solution de glycocholate de soude dans l'eau chlorurée à 7 ou 8 p. 1000.

D'autre part, les sels biliaires sont loin de représenter les seules substances qui abaissent la tension superficielle des urines ictériques, et pour s'en convaincre, il suffit de recourir à la *réaction de Pettenkofer*. Les techniques de Hoppe-Seyler et de Meillère, auxquelles nous avons déjà fait allusion, mettraient facilement en évidence les 50 et 100 centigrammes de sels biliaires que laisserait présumer la stalagmométrie. Il n'est point d'urine, si pigmentée soit-elle, qui ne permette de déceler ces quantités lorsqu'elles sont artificiellement ajoutées. Or, sur les urines d'un malade atteint d'ictère par rétention, ce n'est point sans difficulté que la réaction de Pettenkofer donne des résultats positifs. A notre connaissance, aucun auteur n'a publié jusqu'à présent les chiffres d'un dosage quantitatif, cependant, d'après les quelques analyses que personnellement nous avons pu pratiquer, *ce n'est point par des grammes, mais plutôt par des décigrammes que l'on doit évaluer l'élimination quotidienne des sels biliaires dans les urines d'un grand ictère par rétention.*

Cette élimination peut même cesser presque complètement chez des malades dont l'obstruction du cholédo-

que est cependant incontestable. Gouget avait déjà rapporté autrefois des faits de ce genre et nous pourrions citer également l'observation d'un de nos ictères néoplasiques, dont les urines noir-verdâtre ne donnaient plus la réaction de Hay, et montraient une tension superficielle au voisinage de 900.

La loi de Schiff. — Tous ces faits montrent qu'au cours des ictères chroniques par rétention, *l'élimination des sels biliaires est loin de suivre pas à pas celle des pigments.*

Les raisons en sont multiples.

Elles tiennent pour une part à ce que les sels biliaires sont susceptibles d'être retenus dans l'organisme et d'y subir des phénomènes de destruction ou de transformation que leur parenté avec le noyau cholalique de la cholestérine nous laisse dans une certaine mesure entrevoir.

Elles tiennent surtout à ce que *l'élaboration même des sels biliaires diminue beaucoup au cours de l'ictère chronique par rétention.*

Cette diminution trouve du reste une explication assez satisfaisante dans le *phénomène de Schiff* ou *circulation entéro-hépatique.* Sur les 20 ou 30 grammes qui représentent la production journalière des sels biliaires, la plus grande partie parcourt, en effet, un véritable *cycle fermé,* du foie dans l'intestin et de l'intestin au foie. Qu'un barrage intervienne sur ce circuit et fasse dériver les sels vers le sang et les urines, l'organisme s'appauvrira rapidement de sa *réserve circulante*

et la production journalière, *réduite dès lors aux seuls apports nouveaux,* diminuera dans des proportions considérables.

Nous avons pu vérifier directement cette réduction dans le métabolisme des sels biliaires chez deux opérés du Pr Hartmann. Au lendemain de l'intervention qui avait levé l'obstacle d'un calcul du cholédoque, la bile recueillie par drainage ne renfermait, eu égard aux pigments, qu'une faible quantité de sels biliaires, correspondant à une élimination journalière de 4 à 5 gr. seulement. L'*indice biliaire,* c'est-à-dire le rapport $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$, tombait au voisinage de 6 ou 8, ou même plus bas au lieu de 40 qui représente en moyenne sa valeur physiologique.

Le tubage duodénal nous a permis, à plusieurs reprises, de retrouver cet abaissement de l'indice biliaire. Si dans le cancer du pancréas, l'obstruction des voies biliaires paraît presque absolue, il est rare que la rétention soit complète dans l'ictère catarrhal. La sonde d'Einhorn ramène en effet presque toujours, dans ce dernier cas, une petite quantité de bile qui a réussi à passer dans l'intestin. Or, cette bile se révèle très pauvre en sels biliaires si l'on tient compte de sa teneur en pigments ; les indices que nous avons trouvé oscillent autour de 6 à 10, chiffres très bas si on les rapproche de ceux fournis par le tubage chez un sujet normal.

C. Le problème des ictères dissociés

Les considérations que nous venons de développer devaient tout naturellement nous conduire à examiner le problème des ictères dissociés.

Les ictères dissociés pigmentaires. — Nous n'avons pas en vue ici le cas particulier des *ictères par hyperhémolyse*, dans lesquels la destruction globulaire exagérée entraîne une suproduction de pigments, tandis que l'élaboration des sels biliaires reste normale. Le tubage duodénal nous a permis de vérifier la réalité de cette *biligénie dissociée* : chez une de nos malades atteinte d'ictère chronique splénomégalique avec fragilité globulaire, le liquide retiré par la sonde duodénale était extrêmement riche en pigments (1/260) pour une teneur en sels à peu de chose près normale : l'indice biliaire tombait, de ce fait, au voisinage de 6, au lieu de 40, chiffre normal. Nous rapprocherons de ces faits deux cas de cholémie familiale sans fragilité, dans lesquels l'indice $\frac{\text{sels}}{\text{pigments}}$ s'est également révélé à nous inférieur à la normale.

Au cours de ces dernières années, MM. Lemierre et Brûlé, Gouget et Lyon-Caen ont rapporté un certain nombre d'observations d'ictère catarrhal dans lesquelles *la réaction de Hay était négative, alors que les urines étaient cependant riches en pigments.* On sait que, dans une conception ingénieuse défendue par M. Brulé, les faits de ce genre relèveraient de certaines hépatites dans lesquelles la cellule du foie, *inéga-*

lement perméable, laisserait passer électivement les sels dans l'intestin, tandis qu'elle retiendrait les pigments. Partisan des théories hématogènes, et transportant dans le domaine de la pathologie hépatique des notions classiques pour la pathologie rénale, M. Brulé admet des *imperméabilités électives* du foie aux sels biliaires et aux pigments, comme il existe des imperméabilités électives du rein aux chlorures ou à l'urée.

Nous avons avec Chabrol discuté à plusieurs reprises le bien fondé de cette assimilation et montré que *l'appauvrissement de l'organisme en sels biliaires, conséquence de la loi de Schiff, suffisait pour expliquer la disparition de la réaction de Hay dans les urines.* Sans revenir sur le détail de notre argumentation, nous nous bornerons à faire remarquer ici que les examens du liquide duodénal ou des biles de drainage chirurgical ne plaident pas en faveur d'une rétention dissociée. Bien au contraire : alors que dans l'hypothèse d'une imperméabilité élective aux pigments, les sels devraient passer en abondance dans l'intestin (perméabilité conservée aux sels et perdue aux pigments), le tubage duodénal permet, en fait, de retirer au cours de l'ictère catarrhal de petites quantités d'une *bile riche en pigments, mais relativement pauvre en sels biliaires,* plus pauvre qu'une bile normale, si l'on prend pour base de comparaison la teneur en pigments ; et l'analyse des liquides de drainage fournit des constatations analogues.

La dissociation qui existait dans les urines au profit des pigments se retrouve *dans le même sens* et non en sens inverse dans le contenu duodénal, *en aval, par*

conséquent, comme en amont du foie. Qu'en conclure, sinon que l'ictère dissocié pigmentaire n'est pas un ictère par *imperméabilité* dissociée, mais un ictère par *biligénie* dissociée, la production des pigments restant ce qu'elle est à l'état normal, tandis que la production des sels s'est considérablement abaissée.

Les ictères dissociés salins. — En regard des ictères dissociés pigmentaires, se placent les *ictères dissociés au profit des sels* ou *ictères dissociés salins.* Au cours de certains états pathologiques, au cours des *cirrhoses* notamment, on peut voir les *urines présenter une tension superficielle abaissée alors qu'elles ne renferment ni urobiline, ni pigments biliaires* et que les sujets ne paraissent offrir, par ailleurs, aucun symptôme d'ictère. C'est à propos de ces malades qu'on a pu parler de *rétention biliaire latente, dissociée au profit des sels,* le foie arrêtant électivement les sels, tout en laissant passer les pigments vers l'intestin.

A vrai dire, les faits sur lesquels s'appuie cette conception restent cliniquement exceptionnels, et, par ailleurs, leur interprétation ne peut être admise sans discussion.

On ne saurait perdre de vue, en effet, qu'il est impossible d'affirmer la présence de sels biliaires dans les urines sur la simple donnée d'une réaction de Hay positive. D'autre part, bien rares sont les faits dans lesquels cette réaction est positive, alors que les urines ne renferment pas d'urobiline. En ce qui concerne les cirrhoses du foie, nous n'avons jamais, pour notre part,

trouvé de cholurie saline sans qu'il y ait, en même temps, urobilinurie. Mais, celle-ci viendrait-elle à manquer qu'il faudrait établir encore qu'à défaut d'urobiline, les urines ne renferment pas d'autres pigments dérivés de la bilirubine. Car, lorsque nous recherchons la fluorescence au chlorure de zinc ou les réactions de Gmelin et de Grimbert, nous n'entrevoyons que quelques anneaux d'une longue chaîne de pigments, dont une grande part échappe encore à nos moyens d'investigation. Les urines des cirrhotiques sont, en effet, hyperchromiques et donnent presque toujours la réaction dite de Gübler. D'autre part, on sait depuis les travaux de Gilbert et de Herscher que le serum des mêmes malades contient en règle un chiffre élevé de bilirubine ; et, soit dit en passant, mieux que la cholurie saline, cette *cholémie pigmentaire* nous révèle ces « rétentions biliaires latentes » que dissocient, seulement en apparence dans les urines, l'inégalité des seuils d'élimination rénale et l'inégale sensibilité des méthodes dont nous disposons.

A ne juger que sur ces apparences, on risquerait de développer ce paradoxe que l'ictère des cirrhoses est dissocié au profit des sels lorsqu'on analyse les urines, et dissocié au profit des pigments lorsqu'on examine le serum sanguin. Mais, il y a plus : le tubage duodénal montre-t-il qu'en pareil cas, les sels biliaires sont effectivement retenus par le foie et ne parviennent qu'en quantité insuffisante dans l'intestin ?

Il n'en est rien : chez la plupart de nos cirrhotiques, et malgré l'existence d'un subictère, la bile duodénale

renfermait des proportions relativement élevées de glyco-taurocholate. L'indice biliaire, assez voisin de la normale, était en tous cas supérieur à celui qu'on observe dans l'ictère catarrhal, écartant par là même l'hypothèse d'une imperméabilité élective du foie vis-à-vis des sels, autrement dit d'une rétention dissociée.

Nous nous croyons donc en droit de conclure, touchant la question des ictères dissociés, qu'il n'existe pas d'argument établissant d'une façon péremptoire la réalité d'une imperméabilité élective du foie vis-à-vis des pigments ou vis-à-vis des sels.

L'ictère dissocié au profit des sels, tel qu'on l'a signalé dans les cirrhoses, paraît correspondre à une rétention biliaire très légère, mais portant aussi bien sur les pigments que sur les sels. L'examen du sérum qui révèle une hypercholémie pigmentaire en fait foi. Les sels biliaires, très diffusibles, franchissent facilement le seuil d'élimination rénale, tandis que les pigments sont retenus en amont du rein ou ne passent dans les urines que sous une forme peu accessible à nos moyens d'investigation.

En tant que symptôme de rétention biliaire latente, la réaction de Hay ne saurait être préférée à la recherche de l'urobilinurie ou de la cholémie pigmentaire.

L'ictère dissocié pigmentaire correspond à une réalité clinique, si l'on entend par là que les urines de certains ictériques peuvent renfermer des pigments biliaires alors que la réaction de Hay est négative. Mais, là encore, on ne saurait voir dans cette dissociation clinique,

la preuve d'une imperméabilité élective de la cellule du foie laissant passer les sels et retenant les pigments. L'ictère dissocié pigmentaire ne résulte pas d'une *rétention* hépatique dissociée, mais d'une *biligénie* dissociée.

Cette biligénie dissociée est de toute évidence au cours des processus hémolytiques, dans lesquels une destruction exagérée de globules rouges entraîne une superproduction de pigments biliaires sans modifier sensiblement le métabolisme des sels (biligénie dissociée *par hyperproduction pigmentaire*).

Une biligénie dissociée se trouve réalisée également, par un mécanisme tout différent, celui d'une *hypoproduction cholalique*, dans les ictères par rétention. Qu'il s'agisse d'hépatite ou d'obstruction des grosses voies biliaires, la rupture du cycle entéro-hépatique entraîne, comme nous l'avons vu, un appauvrissement rapide de l'organisme en sels biliaires. A cet appauvrissement, conséquence de la loi de Schiff, s'ajoutent du reste, des phénomènes de rétention tissulaire, ainsi que de transformation ou de destruction des sels biliaires retenus dans les tissus. Tous ces facteurs, qui n'ont pas leur équivalent dans le domaine des pigments biliaires, nous expliquent comment la réaction de Hay peut disparaître des urines alors que ces mêmes urines continuent à renfermer de notables quantités de bilirubine.

En aucun cas, le schéma : RÉACTION DE GMELIN POSITIVE, RÉACTION DE HAY NÉGATIVE, ne saurait être considéré comme un critérium permettant de localiser d'une façon certaine à la cellule hépatique le trouble qui conditionne un ictère par rétention.

Ces données n'ont pas qu'un intérêt purement pathogénique, elles soulèvent, comme nous le voyons, un important problème de séméiologie hépatique et montrent combien il serait imprudent, sur la simple foi d'une réaction de Hay négative dans les urines, de rejeter catégoriquement l'hypothèse d'une obstruction ou d'une compression des grosses voies biliaires à l'origine d'un ictère par rétention.

LE TUBAGE DUODÉNAL EN PATHOLOGIE HÉPATIQUE ET BILIAIRE

(Nos 39, 40, 51, 53, 59, 60, 61, 66, 68)

Dans une série de recherches, effectuées avec Chabrol et Gambillard, nous avons appliqué le tubage d'Einhorn à l'étude d'un certain nombre de problèmes de physio-pathologie hépatique et biliaire.

Nous avons déjà exposé plus haut les résultats concernant les sels biliaires.

Nous envisagerons ici à la lumière des données du tubage duodénal :

1° *Le problème de l'élimination pigmentaire,* avec les discussions que soulève l'étude de la polycholie, de l'acholie, de la rétention complète ou incomplète, sans oublier les controverses qui touchent à la genèse de l'hydrobilirubine duodénale.

2° *Le problème de l'élimination de la cholestérine* et les applications du tubage duodénal au diagnostic de la lithiase biliaire.

Enfin, nous exposerons rapidement les résultats que nous avons obtenus au point de vue thérapeutique *par le drainage médical des voies biliaires.*

I. — **Elimination des pigments biliaires. Polycholie. Rétention. Acholie.**

On emploie couramment en pathologie hépatique et en particulier dans l'étude des ictères les dénominations de *polycholie*, de *rétention* et d'*acholie*. Le tubage duodénal est venu, dans ces dernières années, apporter quelques précisions en même temps que quelques réserves à ces notions. Malheureusement, s'il est facile par le sondage d'Einhorn de recueillir des pigments biliaires, il est malaisé d'en apprécier la quantité. Sans doute, on peut évaluer, sans trop de difficulté, la teneur en bilirubine par litre de tel ou tel échantillon retiré par la sonde, mais, il reste impossible de mesurer le volume exact de la bile sécrétée, puisqu'une notable partie du contenu duodénal échappe au tubage et continue son chemin vers les segments inférieurs de l'intestin. Les chiffres enregistrés n'ont donc qu'une valeur toute relative et c'est avec ces réserves qu'on doit les accueillir à l'état normal comme à l'état pathologique.

A l'état normal, nos recherches ont porté sur 14 sujets qui, tubés à jeun, sans épreuve de Meltzer-Lyon, nous ont donné les chiffres extrêmes de 1. p. 7000 à 1 p. 800. Le plus grand nombre d'entre eux sont compris entre 1 p. 2000 et 1 p. 3000. Le chiffre de 1 p. 800 reste exceptionnel. Quant aux chiffres de 1 p. 7000, il y a tout lieu de supposer qu'ils concernent des biles diluées recueillies par la sonde dans l'estomac. De nombreux examens radioscopiques nous ont montré en effet, par

la suite, qu'au dessous de 1 p. 4000, le plus souvent l'olive n'avait pas franchi le pylore.

A l'état pathologique, nos constatations peuvent se résumer dans le tableau suivant :

TABLEAU V

Teneur du liquide duodénal en pigments biliaires au cours de différents états pathologiques

a) *Ictère chronique splénomégalique* : 1 observation

Chiffres extrêmes	1	pour	262
	1	»	300
Chiffre moyen	1	»	280

b) *Cholémie familiale* : 2 observations

Chiffres extrêmes	1	pour	750
	1	»	1.600
Chiffre moyen	1	»	1.160

c) *Malade splénectomisé pour ictère chonique splénomégalique :* 1 observation

Chiffres extrêmes	1	pour	900
	1	»	1.350
Chiffre moyen	1	»	1 085

d) *Ictères par obstruction cholédocienne :* 5 observations

Chiffres extrêmes	1	pour	30.000
	1	»	1.900

e) *Ictères non lithiasiques :* 27 observations

Chiffres extrêmes	1	pour	20,000
	1	»	880
Chiffre moyen	1	»	1.960

f) *Cirrhoses veineuses :* 22 observations

Chiffres extrêmes	1	pour	5.600
	1	»	1.000
Chiffre moyen	1	»	1.970

g) *Diabète* : 6 observations

Chiffres extrêmes	1	pour	5.000
	1	»	600
Chiffre moyen	1	»	1.000

h) *Lithiase biliaire* : 9 observations

Chiffres extrêmes	1	pour	4 000
	1	»	720
Chiffre moyen	1	»	1.440

La confrontation de ces différents résultats nous a permis de tirer les conclusions suivantes :

Polycholie. — Il existe des polycholies pigmentaires incontestables. *L'ictère chronique splénomégalique* avec fragilité globulaire en témoigne, puisque c'est lui qui donne le chiffre le plus élevé de nos statistiques : 1 p. 260, chiffre qui prend d'autant plus de valeur que le même échantillon de liquide renfermait une proportion de sels biliaires à peu près normale. Cette constatation est bien en accord avec la définition classique des ictères par hyperhémolyse, qui dépendent, comme on sait, d'une formation exagérée de pigments biliaires, aux dépens de l'hémoglobine libérée en excès des stromas.

La cholémie familiale, dont la parenté avec l'ictère chronique splénomégalique ressort sans conteste des observations de M. Gilbert et de ses élèves, traduit, elle aussi, au tubage duodénal un certain degré de polycholie. Elle nous a permis d'enregistrer le chiffre élevé de 1 p. 700 de bilirubine dans une observation où le drainage de la bile était particulièrement abondant.

Soulignons cette polycholie qui malgré l'absence de fragilité globulaire — ce malade avait une résistance absolument normale — témoigne, une fois de plus, du rôle considérable que joue l'hémolyse dans la pathogénie des ictères acholuriques simples.

L'ictère des cirrhoses veineuses fournit des renseignements précieux. Chez un malade ascitique dont le sérum sanguin contenait 1 p. 4000 de bilirubine, nous avons trouvé dans le duodénum le chiffre de 1 p. 1300. Bien que la résistance globulaire ne différât en rien de la normale, on peut se demander si le chiffre élevé de pigments constaté dans la bile ne relevait point de l'intervention d'un processus hémolytique.

Les rétentions. — Le tubage duodénal, comme on pouvait s'y attendre, a montré des rétentions biliaires manifestes chez des sujets atteints de cancer du pancréas ou de cancer des voies biliaires. Cependant, il faut bien savoir qu'au degré maximum de l'ictère pancréatique, alors que les matières fécales sont complètement blanc-mastic, il existe souvent dans le duodénum une certaine quantité de bilirubine. Dans les rétentions les plus accusées, nous avons noté des chiffres compris entre 1 p. 30.000 et 1 p. 10.000, variations qu'explique dans une certaine mesure la dilution par la salive ou le suc gastrique de la quantité infime de bilirubine qui parvient encore dans l'intestin.

La proportion est plus élevée au cours des *ictères du type catarrhal* et des *ictères toxi-infectieux* qui ne relèvent point d'une obstruction mécanique du canal cholédoque.

Dans les ictères catarrhaux, la bilirubine recueillie par tubage atteint un chiffre notable : 1 p. 1500 à 1 p. 2000 et cela, contrairement à l'attente, chez des malades extrêmement jaunes, ayant une cholémie pigmentaire de 1 p. 1200 et présentant, d'autre part, des matières fécales complètement blanches. MM. Carnot et Libert ont fait de leur côté cette constatation, qui, à première vue, semble paradoxale. Reconnaissons cependant que, si cette bile est riche en pigments, lorsqu'on se place au point de vue qualitatif de sa concentration, elle est pauvre en bilirubine lorsqu'on la mesure quantitativement. Dans la majorité des cas, le volume de cette bile colorée est très faible, il faut l'aspirer en quelque sorte goutte à goutte au moyen d'une seringue, alors qu'à l'état normal et au cours des véritables ictères par polycholie, le drainage s'effectue spontanément en grande abondance et par simple siphon.

L'acholie. — Reste à examiner, à la faveur du tubage duodénal, le groupe de l'acholie pigmentaire. Nous en avons recueilli un bel exemple chez un malade qui ne présentait pas la moindre coloration ictérique des téguments, et dont les matières blanc-grisâtre ne renfermaient point la moindre trace de bilirubine. Devait-on conclure, comme on le fait si souvent en clinique, que le foie de ce malade était « insuffisant » ? Le tubage duodénal nous a précisément montré le sens qu'il convenait d'accorder à cette acholie pigmentaire. La bile de ce sujet — aussi riche qu'une autre en pigments biliaires — atteignait le taux de 1 p. 1500 de bilirubine ; tout porte

à penser que chez ce malade,comme dans nombre d'observations très comparables, cette prétendue acholie relevait, non point d'une insuffisance du foie à sécréter ou à excréter les pigments biliaires, mais plutôt d'une intervention de l'intestin, réduisant la bilirubine jusqu'au point de la faire disparaître et de donner aux matières riches en stercobiline une coloration grisâtre.Cette constatation est grosse de conséquences pratiques, car les malades sont nombreux que l'on a qualifiés d'hépatiques sur le seul aspect de l'acholie pigmentaire, alors qu'il s'agissait surtout d'intestinaux. Le fait est intéressant également au point de vue théorique, car il touche au problème de la genèse de l'hydrobilirubine que le tubage duodénal, nous allons le voir, permet dans une certaine mesure d'aborder.

L'hydrobilirubine duodénale. — Pour rechercher l'hydrobilirubine duodénale, nous avons eu recours à la méthode classique par le chloroforme et l'acétate de zinc en solution alcoolique. La bile, légèrement étendue, d'eau était additionnée de 1/10 de chloroforme et agitée lentement, à différentes reprises, pour prévenir l'émulsion. Une fois décanté, le chloroforme était recueilli au moyen d'une pipette,puis additionné de quelques gouttes d'acétate de zinc. La recherche du chromogène était ultérieurement pratiquée par adjonction d'une trace de liqueur de Gram.

Il importe d'effectuer l'étude de l'hydrobilirubine sur le liquide duodénal *fraîchement recueilli*, car, au bout de quelques heures, la réduction et l'hydratation de la bi-

lirubine ne tardent pas à se produire *in vitro* dans ce milieu complexe que représente le milieu duodénal.

Sur les liquides qui viennent d'être prélevés, il n'est point rare de rencontrer des traces d'hydrobilirubine ou de chromogène. Au cours de nos recherches, la réaction s'est montrée positive quatre fois sur cinq dans l'hyperchlorhydrie, six fois sur treize, dans les cirrhoses, deux fois sur dix-sept dans l'ictère catarrhal. Nous rapportons ces résultats à titre documentaire, sans vouloir les faire intervenir dans le débat, déjà ancien, de l'origine hépatique de l'urobilinurie. Il est, d'ailleurs, fort légitime de penser que cette hydrobilirubine a pu prendre naissance directement aux dépens de la bilirubine ou au contact de la muqueuse duodénale, sans qu'il soit nécessaire de mettre en cause la cellule du foie.

Il est vraisemblable également que la bilirubine duodénale représente la source de la stercobiline que l'on rencontre dans les fèces des malades atteints d'ictère catarrhal et nous croyons que cette origine est beaucoup plus souvent en cause que l'élimination intestinale de l'urobiline sanguine. Nous avons vu en effet que le tubage nous avait toujours permis de déceler une quantité notable de bilirubine dans le duodenum de ces malades.

Soulignons une fois de plus que l'hydrobilirubine n'est point nécessairement le pigment du foie malade, puisqu'on l'observe à l'état physiologique. C'est la présence de la bilirubine dans le duodénum et la réduction que subira secondairement ce pigment dans l'intestin, qui commandent avant tout l'apparition de la stercobiline dans les fèces.

II. — Elimination de la cholestérine. Application à la pathogénie et au diagnostic de la lithiase biliaire.

L'étude de la cholestérine duodénale est dominée par les importants problèmes cliniques et pathogéniques que soulève la lithiase biliaire.

Voici les chiffres que nous avons obtenus à l'état normal et à l'état pathologique.

TABLEAU VI

Teneur du liquide duodénal en cholestérine à l'état normal et à l'état pathologique

ÉTAT NORMAL : 6 observations.	
Chiffres extrêmes de cholestérine	1 gr. 20 et 0 gr. 09
Chiffre moyen..................	0 gr. 604
Index colorimétrique moyen	1 pour 1.480
Index cholestérino-pigmentaire..	0,893
Cholestérine sanguine..........	1 gr. 72 ; 2 gr. 27 ; 2 gr. 34
Grossesses : 5 observations	
Chiffres extrêmes de cholestérine	0 gr. 41 et 0 gr. 13
Chiffre moyen..................	0 gr. 286
Index colorimétrique moyen	1 pour 2.090
Indice cholestérino-pigmentaire .	0.597
Cholestérinémies...............	1 gr. 66 ; 2 gr. 20 ; 1 gr. 92 ; 1 gr. 44 ; 1 gr. 66
ÉTAT PATHOLOGIQUE.	
Diabète : 6 observations	
Chiffres extrêmes de cholestérine	2 gr. 40 et 0 gr. 57
Chiffre moyen..................	1 gr. 14
Index colorimétrique moyen	1 pour 1.000
Indice cholestérino-pigmentaire .	1,14
Cholestérine sanguine (1 obs.) ...	2 gr. 50

Lithiase biliaire : 6 observations

Chiffres extrêmes de cholestérine	1 gr. 50 et 0 gr. 135
Chiffre moyen..................	0 gr. 67
Index colorimétrique moyen	1 pour 1.640
Indice cholestérino-pigmentaire .	1,09
Cholestérine sanguine	1 gr. 87 ; 1 gr. 93 ; 2 gr. 50 ; 2 gr. 06 ; 1 gr. 97 ; 4 gr. 05

Cholécystectomies : 4 observations

Chiffres extrêmes de cholestérine	0 gr. 80 et 0 gr. 15
Chiffre moyen..................	0 gr. 445
Index colorimétrique moyen	1 pour 2.700
Index cholestérino-pigmentaire..	1,20
Cholestérinémies...............	1 gr. 93 ; 1 gr. 85 ; 2 gr. ; 2 gr. 14

Ictères non lithiasiques : 10 observations

Chiffres extrêmes de cholestérine	0 gr. 44 et 0 gr. 075
Chiffre moyen..................	0 gr. 2064
Index colorimétrique moyen	1 pour 1.625
Indice cholestérino-pigmentaire .	0.33
Cholestérinémies...............	2 gr. 30 ; 2 gr. 30 ; 1 gr. 90 2 gr 70

Cirrhoses : 4 observations

Chiffres extrêmes de cholestérine	0 gr. 174 et 0 gr. 065
Chiffre moyen..........	0 gr. 109
Index colorimétrique moyen	1 pour 2.780
Indice cholestérino-pigmentaire.	0,30

Il ressort de notre statistique que les plus fortes cholestérinocholies appartiennent au *diabète*. C'est cette affection qui vient en tête, avec 6 observations, nous donnant le chiffre extrême de 2 gr. 50, le plus fort chiffre moyen de 1 gr. 14 et le plus fort indice cholestérino-pigmentaire, à savoir 1,14.

La *lithiase biliaire* vient ensuite avec six observations donnant comme chiffre extrême 1 gr.50, comme chiffre moyen 0 gr. 67 et comme indice cholestérino-pigmentaire 1,09.

Chez 4 lithiasiques, ayant subi l'opération de la *cholécystectomie*, nous obtenons le chiffre extrême de 0 gr.80, le chiffre moyen de 0 gr. 44 et un indice cholestérino-pigmentaire de 1,30.

L'état normal, traduit comme chiffre extrême 1 gr. 20, comme chiffre moyen 0 gr. 60, comme indice cholestérino-pigmentaire 0,89.

Au dessous des chiffres normaux, se rangent 5 observations de *grossesses* donnant un chiffre exrême de 0 gr. 41, un chiffre moyen de 0 gr. 28 et un indice cholestérino-pigmentaire de 0 gr. 59.

Dix malades présentant un *ictère non lithiasique* nous donnent également des chiffres assez bas : chiffre extrême 0 gr. 44, chiffre moyen 0 gr. 20, indice cholestérino-pigmentaire 0,33.

Enfin, 4 observations de *cirrhoses* clôturent cette statistique avec le chiffre extrême de 0 gr.17, le chiffre moyen de 0 gr. 10 et un indice cholestérino-pigmentaire de 0,30.

Nous avons recherché dans quelle mesure les chiffres précédents s'accordaient avec les théories classiques de la lithiase biliaire.

L'hypothèse de Bouchard. — On sait que dans une hypothèse formulée par Bouchard, ce sont les sels biliaires qui maintiendraient la cholestérine en solution

(pseudo solution colloïdale), leur déficit en favorisant, par conséquent, la précipitation. A vrai dire, les constatations que nous avons pu faire n'appuient pas l'hypothèse de Bouchard. Aussi bien dans la lithiase confirmée que dans les états qui y prédisposent,chez les diabétiques comme chez la femme en état de grossesse, nous n'avons pas trouvé dans le liquide duodénal de déficit en sels biliaires. Dans le diabète, en particulier, alors que le taux de cholestérinocholie est notablement élevé, le chiffre des glyco-taurocholates est nettement supérieur au chiffre normal. Chez les femmes enceintes, pour une cholestérinocholie relativement basse, nous avons une quantité de sels de l'ordre de 8 à 10 grammes sensiblement proportionnée. Dans la lithiase, enfin, à 0 gr. 67 de cholestérinocholie,correspondent en moyenne 24 grammes de sels et 1 pour 1640 de pigments,chiffres bien voisins de l'état physiologique. Il ne semble donc pas que la précipitationdela cholestérine dans la lithiase et dans les affections qui y conduisent soit en rapport avec un déficit particulier des sels biliaires.

L'hypothèse de Grigaut. — Remarquons également, que la présence d'une quantité normale de sels biliaires ne vient pas non plus plaider en faveur d'une autre hypothèse, soutenue récemment par Grigaut. D'après cette hypothèse, la lithiase résulterait de l'insuffisance du foie à transformer en sels biliaires la cholestérine sanguine. Non seulement,les sels biliaires sont, comme nous venons de le dire, en proportion normale, mais *il ne semble pas non plus qu'il y ait excès de cholestérine dans la bile des lithiasiques.*

Ce dernier résultat s'inscrit en désaccord avec les dosages de Mac-Nee et de Grigaut sur les biles vésiculaires prélevées à l'autopsie. La boue lipoïdique qui se dépose et s'accumule dans le bas fond vésiculaire peut alors fournir des chiffres de cholestérine atteignant 8 et 10 grammes par litre. Mais, à vrai dire, ce n'est pas la mare stagnante de la vésicule qui peut nous donner un aperçu de ce qui se passe dans la bile directement secrétée par le foie. Le tubage duodénal qui permet précisément de recueillir cette bile fraîche *in vivo* ne révèle point, nous l'avons vu, un taux de cholestérine supérieur au taux physiologique (0,67 par litre en regard de 0,60, chiffre normal) et ce résultat est en parfait accord avec les chiffres signalés par Sante Pisani, lorsque cet auteur relate, pour la cholestérinocholie de la lithiase, un taux moyen de 0 gr. 70.

L'hypothèse de Mac-Carty et de Gosset. — Le tubage duodénal peut-il enfin éclairer l'hypothèse émise récemment par Mac-Carty et reprise par le Pr Gosset sur le rôle de la vésicule biliaire dans l'excrétion de la cholestérine ? On sait que, sous le nom de vésicules *strowberry*, ces auteurs ont étudié l'aspect *framboisé* de la muqueuse vésiculaire, dont les grains jaunâtres, développés dans le chorion au-dessous de l'épithélium, ne feraient, somme toute, que traduire un xanthélasma, c'est-à-dire un dépôt de substances lipoïdiques. Cette accumulation de cholestérine serait l'effet d'un trouble de l'excrétion vésiculaire, les voies biliaires ayant pour rôle d'extraire cette substance du sang et de l'éliminer du courant circulatoire vers l'intestin.

Nous ne pensons pas que le tubage duodénal puisse fournir d'argument ni pour ni contre cette séduisante hypothèse. Comme nous le verrons, la bile vésiculaire fournie par l'épreuve de Meltzer-Lyon ne paraît pas plus riche en cholestérine, eu égard aux pigments, que la bile cholédocienne. Le serait-elle, du reste, qu'il conviendrait d'établir que cette « dissociation cholestérino-pigmentaire » résulte bien d'une secrétion et non de simples phénomènes de stagnation ayant accumulé dans le bas-fond vésiculaire un sédiment lipoïdique.

Application du tubage duodénal au diagnostic de la lithiase biliaire. Valeur de l'épreuve de Meltzer-Lyon

Nous venons de voir qu'il ne fallait pas s'attendre à trouver dans le duodénum des lithiasiques des quantités de cholestérine très nettement supérieures au taux physiologique. Quels sont donc les renseignements que l'on peut tirer du tubage duodénal et de l'épreuve de Meltzer-Lyon dans le diagnostic de la cholé-lithiase?

L'épreuve de Meltzer-Lyon. — L'épreuve de Meltzer-Lyon a joui au cours de ces dernières années d'une vogue considérable. On connaît son principe : le tubage duodénal combiné à l'injection par la sonde d'une solution concentrée de sulfate de magnésie permet de recueillir trois échantillons de bile :

Une bile A, jaune clair, dite *cholédocienne*.
Une bile B, beaucoup plus foncée, dite *vésiculaire*.
Une bile C, jaune clair, dite *hépatique*.

Lorsque la bile B reste semblable aux biles A et C, c'est qu'elle n'est pas d'origine vésiculaire, et l'on déduit de ce fait qu'il existe une atrophie ou une exclusion de la vésicule biliaire.

La valeur de cette conclusion ne saurait évidemment reposer que sur une étude minutieuse de l'épreuve de Meltzer-Lyon dans les conditions physiologiques.

L'épreuve de Meltzer-Lyon n'est rigoureuse, à nos yeux, que lorsque la bile B, dite vésiculaire, est nettement encadrée par deux biles plus pâles; encore faut-il que la bile A, dite cholédocienne, témoigne de son origine duodénale par une certaine richesse en pigments. Si l'on se contentait, comme point de comparaison,d'une bile A pauvre en bilirubine, recueillie par l'olive dans la traversée stomacale, il est bien certain qu'à tout coup l'on aurait une épreuve de Meltzer-Lyon positive. A défaut d'un contrôle radioscopique établissant que l'olive est en bonne position, *nous ne considérons comme bile A, dite cholédocienne, que les biles ayant une teneur en bilirubine de 1 p. 3000 ou 4000.*

D'autre part, nous ne reconnaissons l'origine vésiculaire de la bile B que lorsque cette dernière est particulièrement riche en pigments ou en cholestérine. On ne doit pas oublier, en effet, qu'en l'absence de la vésicule et sans la moindre intervention d'un cholagogue, la teneur en pigments de la bile hépatique est susceptible de varier du simple au double. Nous avons pu nous en convaincre autrefois au cours d'expériences pratiquées sur des chiens porteurs de fistules cholédociennes. Le tubage duodénal nous a permis récemment de faire la

même constatation sur trois malades cholécystectomisés. Chez l'un d'entre eux, la teneur des pigments oscilla durant l'épreuve de Meltzer-Lyon de 1 p. 2000 à 1 p. 4000 ; chez un autre, nous enregistrons les trois chiffres suivants, en l'espace d'une heure : 1 p. 5000, 1 p. 3600, 1 p. 4000.

L'épreuve de Meltzer-Lyon n'est positive, selon nous, que lorsque les éléments de la bile varient du simple au triple entre les biles A et C, d'une part, et la bile B, de l'autre. C'est ainsi que chez un sujet normal, nous avons vu la bilirubine quintupler, passant de 1 p. 1000 (bile A) à 1 p. 200 (bile B). Lorsqu'on voit s'écouler ces biles B presque noirâtres, nettement encadrées par deux biles plus claires, personne ne peut mettre en doute l'interprétation physiologique que Meltzer et Lyon ont donné de leur épreuve : le sulfate de magnésie a bien eu pour effet de provoquer l'évacuation vésiculaire.

Avec quelle fréquence observe-t-on des biles B aussi nettement cataloguées ? Elles sont loin d'être monnaie courante, même à l'état physiologique, et nous souscririons volontiers aux conclusions récentes de Winterstein (de Zurich), lorsque cet auteur écrit qu'après injection de sulfate de magnésie par la sonde duodénale, l'apparition de la bile vésiculaire brun-foncé a fait défaut dans 50 p. 100 des cas physiologiques.

L'épreuve de Meltzer-Lyon est donc trop inconstante chez le sujet normal pour qu'à l'état pathologique, on soit en droit d'accorder une grande valeur à un résultat négatif. A moins de répéter un très grand nombre de fois le sondage et l'épreuve du sulfate de magnésie,

il serait téméraire, croyons-nous, d'étayer un diagnostic gros de conséquences comme celui de la suppression fonctionnelle de la vésicule, sur le seul fait que le Meltzer-Lyon s'est trouvé négatif. *Cette épreuve ne peut fournir qu'un signe de présomption et non de certitude.*

La dissociation cholestérino-pigmentaire. — A défaut d'indication sur la perméabilité ou l'exclusion de la vésicule biliaire, l'épreuve de Meltzer-Lyon peut-elle fournir d'autres données intéressant le diagnostic de la lithiase ?

Pour un certain nombre d'auteurs, la bile B des lithiasiques différerait de la bile B normale par l'absence de la « dissociation cholestérino-pigmentaire » qui caractériserait cette dernière. Pour bon nombre d'auteurs, en effet, la bile B, dite vésiculaire, contiendrait à l'état normal une plus forte proportion de cholestérine que la bile A par rapport à la bilirubine, autrement dit, il existerait entre la bile vésiculaire et les biles A et C une « dissociation cholestérino-pigmentaire ». Jusqu'à présent, nous n'avons pas eu l'occasion de faire pareille constatation. Chez le sujet normal, nous avons toujours vu les pigments ou la cholestérine progresser ou diminuer parallèlement dans les trois échantillons de bile et nous ne pensons pas que la comparaison des indices cholestérino-pigmentaires puisse contribuer, d'une façon quelconque, au diagnostic de la lithiase.

Recherche des signes d'infection. — C'est dans la recherche des signes d'inflammation, dans l'abondance de l'albumine, dans la présence de leucocytes polynu-

cléaires qu'il faut espérer trouver les meilleurs témoins, indirects il est vrai, d'une lithiase vésiculaire. Les globules blancs sont très rares, en effet, dans la vésicule normale dont la cytologie est faite de cellules épithéliales et pavimenteuses. L'association des hématies constituera également un bon signe. De même, l'exclusivité d'une espèce microbienne, et en particulier celle des streptocoques, dont on connaît le rôle primordial dans les manifestations infectieuses de la lithiase biliaire.

III — Application thérapeutique du tubage duodénal. Le drainage non chirugical des voies biliaires

La sonde duodénale a été utilisée dans un but thérapeutique, et c'est avec un grand enthousiasme que Vincent Lyon a préconisé son emploi pour réaliser ce qu'il appelle « le drainage non chirurgical des voies biliaires. »

Ce drainage peut être *intermittent* ou *continu*. Dans les deux cas, on peut le compléter par l'épreuve de Meltzer-Lyon ou par l'injection de substances antiseptiques, de bacilles paralactiques ou même d'auto-vaccins vésiculaires, de façon à obtenir, non seulement l'évacuation, mais la désinfection des voies biliaires.

Cette méthode générale a été appliquée de différents côtés, à l'étranger surtout, sur une assez large échelle.

Notre champ d'observation est moins étendu.

Voici ce que nous avons noté :

Au cours de la lithiase biliaire, le drainage intermittent du cholédoque ne nous a donné, jusqu'à présent, que des échecs : trois malades atteints d'ictère chronique avec rétention n'ont pu éviter, par cette méthode de traitement, l'intervention chirurgicale ; il en fut de même pour trois autres sujets porteurs d'un volumineux hydrocholécyste. Notons d'ailleurs que chez deux d'entre eux, le spasme du pylore s'opposa, à différentes reprises, au passage de l'olive duodénale.

Nous retrouvâmes cette même difficulté chez quatre malades atteints de cholécystite calculeuse. La recrudescence des douleurs à la suite du tubage nous invita à ne point recommencer de nouvelles tentatives.

Dans huit cas d'ictères du type catarrhal, dont l'évolution fut comprise entre vingt et quarante-cinq jours, le tubage, pratiqué quatre fois dès la première semaine, ne nous a point paru raccourcir la durée de la maladie.

Trois sujets, traités entre le vingtième et le vingt-cinquième jour de leur ictère, n'hésitèrent pas à conclure qu'ils devaient leur guérison à la sonde d'Einhorn, ils guérirent en effet dans la semaine qui suivit son application. Au trente-cinquième jour d'une jaunisse très intense, dont la persistance donnait quelques inquiétudes en raison de l'âge du malade, l'épreuve de Meltzer-Lyon fut franchement positive ; elle permit l'écoulement d'une bile B noirâtre, cinq fois plus riche en pigments que la bile initiale et, d'autre part, elle marqua le début d'une amélioration, qui aboutit à une guérison complète de la jaunisse au quarante-cinquième jour de la maladie.

Reste le groupe des *états cholémiques avec troubles gastro-intestinaux.* Ici nous devons reconnaître que bon nombre des malades tirent un grand bénéfice du tubage duodénal et qu'ils éprouvent, dans les jours consécutifs, une sensation de bien-être et une satisfaction véritable.

Mais nous pensons que cette amélioration relève dans bien des cas d'un facteur essentiellement psychique.

Ces cholémiques, qui accusent des troubles gastro-intestinaux, sont en effet presque toujours des nerveux, des observateurs déprimés et inquiets. Quoi d'étonnant qu'une méthode nouvelle, mettant sous leurs yeux la bile épaisse à laquelle ils attribuent tous leurs maux, n'amène une amélioration sensible et plus ou moins durable de leur état. Pour obtenir cet heureux résultat, point n'est nécessaire de supposer une désinfection du tractus biliaire, l'effet psychique de la sonde d'Einhorn a, le plus souvent, suffi.

D'ailleurs, en dehors des états cholémiques, bien d'autres troubles gastro-intestinaux sont susceptibles de bénéficier, eux aussi, de l'épreuve d'Einhorn ; elle est favorable à la pléiade des dyspeptiques et des constipés, chez lesquels on retrouve, plus ou moins dominante, la note du système nerveux, et lorsque le syndrome d'excitation stomacale fait songer à la possibilité d'un ulcus pyloroduodénal, lorsqu'on a quelques doutes sur la nature organique de la maladie, ici encore, comme pour la cholécystite lithiasique, le tubage d'Einhorn a la valeur d'une exploration pierre de touche. Si l'olive franchit le pylore plusieurs fois de suite, dans un temps

normal, *sans difficultés,* sans provoquer de spasme et de réaction douloureuse, on a de sérieuses raisons pour penser qu'il ne s'agit ni d'un ulcus, ni d'une cholécystite avérée, et que l'on a plutôt affaire à une affection anorganique. Cette loi souffre évidemment des exceptions ; telle quelle cependant, lorsqu'on se place au point de vue pratique, elle représente l'une des conclusions les plus utiles que nous puissions tirer de notre expérience du tubage duodénal.

L'HYDRÉMIE AU COURS DES ASCITES. PATHOGÉNIE DES ŒDÈMES CHEZ LES HÉPATIQUES

(Nos 26 et 64)

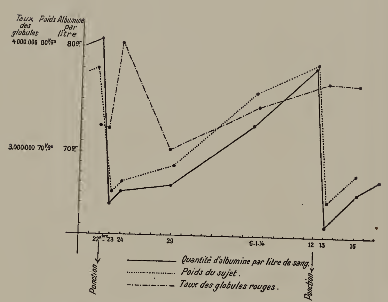
La mesure de l'indice de réfraction fournit un procédé commode pour suivre les variations de l'hydrémie. Avec M. Villaret, nous avons pratiqué de nombreuses déterminations de cet indice, dans le sérum sanguin, chez des malades atteints d'ascite et en particulier d'ascite cirrhotique, nous proposant d'étudier, d'une part, l'influence de la ponction sur la concentration albumineuse sanguine et, d'autre part, les modifications spontanées de celle-ci, à plus longue échéance, suivant les diverses évolutions de l'épanchement.

I. — A la suite de la ponction, on note dans le sérum sanguin, une chute brusque de l'indice de réfraction, qui atteint dans les 24 premières heures sa valeur la plus basse pour remonter ensuite progressivement vers son chiffre antérieur, au fur et à mesure que l'ascite se reconstitue.

Nous avons observé cette chute 16 fois sur 17 ponctions pratiquées chez 8 malades. L'hydrémie ainsi cons-

tatée a toujours été des plus nette, mais son degré a varié suivant les ponctions. La chute de l'indice est en moyenne d'une quinzaine d'unités portant sur la quatrième décimale, ce qui correspond environ à une diminution de 8 grammes d'albumine par litre (chute maxima constatée : de 1,3498 à 1,3472 ; chute minima de 1,3454 à 1,3448).

Il convient d'ajouter que le taux des globules rouges ne subit pas de modifications correspondant exactement à celles de l'indice de réfraction, mais seulement des variations irrégulières et difficilement interprétables.



Modification de l'hydrémie, du taux des globules rouges et du poids sous l'influence des ponctions d'ascite

Paris Médical, 31 octobre 1925.

II. — En dehors des modifications conditionnées directement par la ponction, l'indice réfractrométrique peut encore subir des variations, à plus longue échéance, suivant que l'épanchement se répète ou au contraire se résorbe.

Dans le premier cas, on peut observer, quoique d'une façon inconstante, un relèvement de moins en moins marqué de la courbe de l'indice après la chute qui succède à chaque ponction.

Lorsqu'au contraire, l'ascite évolue vers la guérison, l'indice de réfraction du sérum sanguin s'élève progressivement à mesure que l'épanchement se résorbe, que le poids diminue et que les urines augmentent. Chez les deux malades que nous avons observés, il a passé par un maximum nettement supérieur à l'indice du sérum normal, après quoi il est redescendu peu à peu vers le chiffre physiologique.

III. — La chute de l'indice de réfraction, qui suit immédiatement l'évacuation de l'ascite, nous a paru justiciable d'une interprétation assez simple :

Aussitôt après la ponction, il se fait dans la circulation sanguine un afflux subit de la sérosité des œdèmes latents ou apparents, qui accompagnent toujours l'ascite, pour peu que celle-ci ait atteint un développement assez considérable. Cet afflux de sérosité a pour conséquence une dilution sanguine, dilution que n'arrivent à compenser tout d'abord ni la reproduction cependant rapide de l'ascite, ni la polyurie légère qui succède assez souvent à la ponction. Mais bientôt ce déplacement des

œdèmes vers les vaisseaux se ralentit, l'ascite se reproduit moins rapidement, amenant une concentration progressive du sérum sanguin et le relèvement parallèle de son indice de réfraction.

Dans un article récent (n° 64) nous sommes revenu avec M. Villaret et E. Biancani sur ces déplacements de sérosité entre le système circulatoire et le « système lacunaire », chez les cirrhotiques. Dans le même article, nous discutons les différents mécanismes qu'on peut invoquer à la base des œdèmes chez les hépatiques.

RÔLE DE LA SYPHILIS DANS L'ÉTIOLOGIE DES CIRRHOSES CHRONIQUES DU FOIE DITES ALCOOLIQUES

(Nos 47 et 49)

Une idée se dégage des travaux de ces trente dernières années, concernant l'étiologie des cirrhoses du foie, c'est de voir dans ces affections non plus des entités morbides, mais de simples syndromes anatomo-cliniques, susceptibles de reconnaître des origines variées.

Après avoir tour à tour incriminé l'alcoolisme, le saturnisme, l'infection palustre, la tuberculose, il semble bien qu'il faille faire jouer un rôle capital à la *syphilis* et tout particulièrement à la *syphilis associée à l'intoxication alcoolique.*

Dans un article d'ensemble publié avec Villaret et Paul Blum, nous passons en revue, à propos de onze observations personnelles, les différents arguments statistiques cliniques, biologiques et thérapeutiques qui plaident en faveur de l'origine *alcoolo-syphilitique* des cirrhoses veineuses du foie.

Le rôle de l'alcoolisme ne saurait être mis en doute :

il ressort des conditions prédisposantes professionnelles ou des aveux mêmes des cirrhotiques, mais le rôle associé de la syphilis ne paraît pas moins évident.

Tantôt la syphilis est avérée et remonte à 6, 10, 15 et même 30 ans avant la complication hépatique, tantôt elle est démasquée par des lésions aortiques, nerveuses ou autres, tantôt enfin elle est mise en évidence par une réaction de Wassermann positive dans le sang ou le liquide d'ascite.

Déjà en 1912, Letulle et Bergeron avaient montré que le Bordet-Wassermann était positif dans près de la moitié des cas de cirrhoses atrophiques et hypertrophiques. Courtois-Suffit et Giroux ont rapporté depuis 4 nouveaux exemples. Nous avons obtenu nous-même 8 résultats positifs sur 11 cirrhotiques examinés. Il n'y a pas toujours parallélisme entre les réactions pratiquées dans le sérum sanguin et dans le liquide d'ascite. La réaction paraît plus fréquente dans ce dernier milieu où l'on ne devra jamais manquer de la rechercher.

Enfin un dernier argument peut être tiré des bons effets obtenus, dans quelques cas, par le traitement antisyphilitique. Il va sans dire que ce traitement n'a de chance d'agir qu'autant qu'il est institué d'une façon très précoce, avant que les lésions n'aient abouti à un tissu fibreux adulte et complètement organisé.

Le rôle de la syphilis nous paraît donc considérable dans l'étiologie des cirrhoses veineuses du foie. En dehors des hépatites à proprement parler spécifiques, *la syphilis associée à l'intoxication alcoolique* nous semble devoir englober la plupart des cas étiquetés autrefois

Forme anatomo-clinique	Age	Sexe	Alcoolisme	Autres intoxications ou infections	Accidents syphilitiques antécédents ou concomitants	Age présumé de la syphilis	Wassermann (sang)	Wassermann (liquide d'ascite)
1. C. hypertr.	43 a.	M.	Douteux	0	Pupilles paresseuses.	?	+++	++
2 C. atroph.	54 a.	Id.	Avéré	0	Grosse aorte. Irrégularité pupillaire.	?	+++	++
3. C. hypertr.	56 a.	Id.	Id.	Paludisme	Claquement du 2e bruit aortique. Grosse rate.	7 ans	—	+
4. C. atroph.	46 a.	Id.	Id.	0	Claquement du 2e bruit aortique.	?	++	—
5. C. pigmentaire (1).	32 a.	F.	?	Diabète	Vitiligo. Fausse-couche. Enfant mort en bas âge.	?	+	+
6. C. atroph.	43 a.	Id.	Avéré	Bronchite susp.	Leucoplasie. Souffle systolique pulm.	?	+	+++
7. Id.	70 a.	M.	Id.	0	Argyll.	?	++	+++
8. Id.	54 a.	Id.	Id.	0	Inégalité pupill. Argyll.	12 ans	+++	+++
9. C. hypertr.	41 a.	F.	Id.	0	Enfant mort à 6 mois. Argyll. Abol. des réflexes achilléens.	?	—	—
10. Id.	49 a.	F.	Id.	0	Pas de signes nets.	?	Wass. — Hecht. ++	+
11. C. atroph.	32 a.	M.	Id.	Tuberculose	Abolition réflexes rotul.	—	—	—

(*Archives des Maladies de l'appareil digestif*, 5 septembre 1922).

« cirrhoses alcooliques », du moins pour ce qui concerne les formes chroniques, car les cirrhoses graisseuses à évolution subaiguë paraissent relever plutôt de l'association tuberculose et alcoolisme.

Cette notion n'a pas seulement un intérêt purement nosographique. Elle est susceptible en effet d'orienter le traitement des cirrhoses veineuses dans une voie rationnelle, qui compte d'ores et déjà des succès indiscutables.

ACTION ANTITOXIQUE DU FOIE VIS-A-VIS DES SÉRUMS SANGUINS ET DES SÉRUMS URÉMIQUES EN PARTICULIER

(N° 28)

L'action antitoxique du foie vis-à-vis d'un grand nombre de poisons exogènes et endogènes, et en particulier vis-à-vis des poisons de l'urine, est une notion actuellement bien connue depuis les travaux du professeur Roger.

Des expériences que nous avons poursuivies avec R. Pannier montrent que cette action particulière du foie se vérifie vis-à-vis de la toxicité des sérums sanguins et en particulier des sérums urémiques.

Nous avons comparé en effet la toxicité pour le lapin de plusieurs sérums, d'une part, en injection dans la veine marginale de l'oreille et d'autre part, en injection dans une des veines mésentériques. Dans les deux cas, l'injection était poussée lentement, à la dose de 1 cc. par minute, jusqu'à mort de l'animal en expérience.

Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-joint ;

SÉRUMS	Nombre de centimètres cubes de sérum nécessaire pour amener la mort du lapin, rapporté au kilogramme d'animal.		
	A en injection par la veine marginale de l'oreille	B en injection dans une veine mésentérique	Rapport B/A
Salle Ste-Jeanne, N° 11. Urémie nerveuse et respiratoire ; urée dans le sang : 2 gr. 04 p. litre............	7 cc. 14	19 cc. 2	2,7
Salle Ste-Jeanne, N° 15. Σ. ectasie du tronc brachio-céphalique ; urée dans le sang : 0 gr. 47 p. litre.............	10 cc. 2	46 cc.	4,6
Salle Ste-Jeanne, N° 2. Urémie ; urée dans le sang : 2 gr. 85 p. litre	8 cc.	37 cc. 2	4,6
4 gr. 17 p. litre.............	6 cc. 6	13 cc. 4	2
X... Artériosclérose ; urée dans le sang : 0 gr. 27 p. litre.............	7 cc. 6	12 cc. 5	1,6
Salle Ste-Jeanne, N° 6. Aortite spécifique................	10 cc. 6	21 cc.	2

Comme on le voit, la toxicité s'est montrée toujours beaucoup plus forte en injection par la veine marginale de l'oreille qu'en injection par une des veines mésentériques et le rapport a varié dans nos expériences de 1,6 jusqu'à 4,6.

L'action antitoxique du foie vis-à-vis des sérums peut, du reste, être mise en évidence *in vitro.*

Si on laisse en effet, pendant une ou deux heures, un sérum toxique en contact avec de la pulpe de foie (foie de lapin) on constate que la toxicité baisse dans des proportions très notables, alors que le même phénomène ne se produit pas, ou se produit d'une façon beaucoup moins marquée, avec la pulpe de parenchyme rénal.

SÉRUMS	Nombre de centimètres cubes nécessaire pour amener la mort du lapin, rapporté au kilogramme d'animal, injection par la veine marginale de l'oreille.		
	Sérum naturel	Sérum après contact d'une heure avec le 1/3 de son poids de pulpe rénale	Sérum après contact d'une heure avec le 1/3 de son poids de pulpe hépatique
Salle Ste-Jeanne, N° 2....	8 cc.	9 cc. 6	> 11 cc. 4
Z... Asystolique..........	17 cc. 7	21 cc. 2	31 cc.
Salle St-Christophe, N° 28. urée dans le sang : 1 gr. 60 p. litre.........	8 cc. 72	6 cc. 33	18 cc.

Ces différentes expériences paraissent donc établir que le foie exerce une action antitoxique vis-à-vis des poisons du sérum sanguin et en particulier des sérums urémiques. Elles viennent à l'appui de cette notion, aujourd'hui, bien classique du rôle de défense assumé par le foie dans la lutte contre l'intoxication urémique.

Deuxième Partie

RECHERCHES DIVERSES

LA NÉPHÉLÉMÉTRIE

Mesure optique des précipités très légers

Quand on parcourt la bibliographie étrangère de ces dernières années, on est frappé de l'emploi fait en chimie physiologique de ce que l'on appelle les « micro-méthodes ». Leur principe part de cette double nécessité d'opérer aussi vite que possible et de n'utiliser que de faibles quantités du milieu à analyser afin de pouvoir répéter les examens en série.

Dans le domaine de la colorimétrie, un grand nombre de ces micro-méthodes sont déjà d'une pratique courante.

Plus récemment, l'étude optique des précipités les plus légers est venue constituer une méthode nouvelle : la néphélémétrie.

C'est à cette dernière que nous nous sommes spécialement attaché avec Baudouin et Yvonne Bénard-Rayneau, puis avec le professeur Gilbert et A. Laborde principalement dans ses applications au dosage des précipités albumineux.

I. — **Considérations générales et instrumentation** (N°s 34, 41, 44, 46)

La *néphélémétrie* ou mesure des louches (de νεφέλη nuage) peut s'effectuer suivant deux procédés, dérivés chacun d'un fait d'observation courante.

Quand on veut apprécier le trouble produit dans un tube au cours d'une précipitation quelconque, le plus simple est d'interposer ce tube sur la direction des rayons lumineux qui arrivent à l'œil. Une partie de la lumière sera *absorbée* par le louche et l'on pourra juger de l'opacité ainsi produite. Mais si le louche est très faible, ce procédé donne peu de résultats, car la lumière absorbée est négligeable, par rapport à la lumière transmise. Il vaut mieux, dans ce cas, disposer le tube au-devant d'un fond noir et l'éclairer fortement *par côté*. On voit alors le tube s'illuminer et on peut évaluer le louche par l'intensité de la lumière ainsi *diffusée*.

Chacun de ces deux procédés est susceptible d'acquérir, dans certaines conditions, une précision très grande. Le premier constitue l'« opaco-néphélémétrie » ou « opacimétrie », également appelée « diaphanométrie », le second la « diffuso-néphélémétrie » ou « diffusimétrie ». Par analogie avec l'ultra-microscopie qui utilise également l'éclairage sur fond noir, nous avions proposé pour ce second procédé le terme d'« ultra-photométrie » mais nous préférons actuellement le terme de « diffusimétrie » comme plus expressif et plus exact.

Avec A. Baudouin, nous avons fait construire un appareil pouvant fonctionner à la fois comme colorimètre

et comme néphélémètre (opacimètre et diffusimètre). Un dispositif additionnel permet également de le transformer en spectroscope différentiel et même d'effectuer avec lui de bonnes mesures spectrophotométriques, à extinction constante et épaisseur variable.

Un appareil d'éclairage spécial a été adapté aux différents besoins de l'instrument.

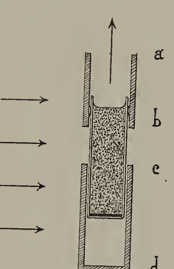
Comme colorimètre, l'appareil n'est qu'une réduction du colorimètre bien connu de Dubosq. Les plongeurs sont entièrement en verre. Sa course est de 3 centimètres pour la capacité très faible de 2 cent. cubes environ. Il permet d'effectuer dans d'excellentes conditions d'exactitude et de sensibilité tous les dosages colorimétriques usuels.

En tant que colorimètre, l'appareil peut également servir d'opacimètre de précision. Une condition est toutefois indispensable *c'est d'opérer en lumière aussi parallèle que possible.* Nous avons, avec Baudouin, insisté à différentes reprises sur cette nécessité, et précisé les circonstances dans lesquelles on pouvait appliquer en opacimétrie les formules simples de la colorimétrie. L'appareil ainsi étudié se prête particulièrement bien au *dosage des émulsions microbiennes* en vue de la confection des vaccins.

Pour transformer le colorimètre en « diffusimètre », on retire par simple glissement la pièce métallique portant les deux plongeurs et on la remplace par une autre pièce portant deux manchons creux en cuivre, de 21 millimètres de diamètre et 15 millimètres de hauteur. Ces manchons portent intérieurement trois petits ressorts et peuvent ainsi recevoir et garder par frottement l'extrémité supérieure d'une petite éprouvette de verre mince à fond plat. L'extrémité inférieure de cette éprouvette déborde le manchon d'environ 3 centimètres et s'engage, sans frottement, dans un second manchon métallique haut de 30 millimètres. Ce second

manchon, fermé à son extrémité inférieure, repose sur le chariot mobile de l'appareil, en place du godet colorimétrique. Au zéro. les deux manchons supérieur et inférieur s'affleurent exactement et l'éprouvette est ainsi complètement masquée à la lumière. Lorsqu'on abaisse le chariot, le manchon inférieur descend seul et découvre ainsi l'éprouvette sur une longueur qu'on lit directement sur la graduation de l'instrument.

Les figures p. 97-98 montrent notre appareil équipé en *diffusimètre*. Nous n'insisterons pas sur les opérations de réglage et les autres détails techniques d'une détermination. Les louches A et B à comparer sont placés dans chacune des deux éprouvettes diffusimétriques ; on fait tomber dans celles-ci un petit disque de verre noir, qui formera dès lors leur fond optique. Les éprouvettes sont alors adaptées au néphélémètre, qu'on éclaire puissamment, de front et perpendiculairement à son grand axe, tandis qu'on observe par l'oculaire et qu'on cherche à obtenir par la manœuvre des chariots l'égalité d'éclairement.



Il est facile de comprendre ce qui se passe en pareil cas : la lumière, rencontrant les particules de la solution trouble, diffuse dans toutes les directions,

en particulier suivant l'axe optique des éprouvettes qui éclairent ainsi, chacune pour leur part, la plage correspondante de la lunette de l'instrument.

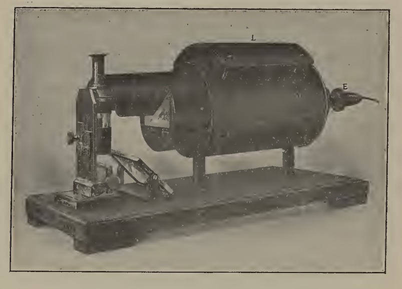


L'appareil monté comme diffusimètre.

Le miroir et les accessoires représentés à droite et à gauche ne sont ici d'aucune utilité.

On conçoit que plus le nombre des particules sera considérable — c'est-à-dire plus la solution sera louche — plus la quantité de lumière diffusée sera grande et plus la plage correspondante paraîtra éclairée. De même, si

pour une émulsion donnée, on abaisse le manchon mobile, la nouvelle tranche découverte diffusera une nouvelle quantité de lumière qui s'ajoutera à la première suivant l'axe de l'éprouvette, et la clarté de cette dernière se trouvera augmentée d'autant.



Appareil et dispositif d'éclairage montés en vue d'un examen diffusimétrique.

Dans certaines conditions, que l'expérience seule permet de définir, la quantité de lumière diffusée se montre proportionnelle d'une part, à la hauteur de la partie découverte sur l'éprouvette et d'autre part, à la concentration de l'émulsion ; dans ces conditions, *mais dans ces conditions seulement*, on peut appliquer en diffusimé-

trie les formules bien connues de la colorimétrie et écrire

$$x = C \frac{a}{b}$$

x étant la concentration cherchée de l'émulsion B, C la concentration connue de l'émulsion de même nature A, a et b les hauteurs découvertes pour obtenir l'égalité d'éclairage.

Quand les conditions précédentes ne sont pas remplies, on se reportera à un étalonnage pratiqué à l'avance, ou bien l'on s'astreindra à ne comparer que des milieux de concentrations très voisines.

Etalon de diffusion. — Indice de diffusion

Il était utile de pouvoir rapporter toutes les msures diffusimétriques à un étalon fixe.

M. Babille a bien voulu établir pour Laborde et nous même un verre très légèrement trouble qui, taillé en cylindre et placé dans une des éprouvettes néphélémétriques, peu servir d'étalon fixe de diffusion. Un écran vert Wratten sensiblement monochromatique permet de s'affranchir des différences de nuance qui gèneraient l'égalisation optique des deux plages du diffusimètre.

Pour la commodité du langage et la comparaisondes résultats, nous avons proposé avec Laborde d'appeler arbitrairement *indice de diffusion* I_D par rapport à notre appareil une valeur inversement proportionnelle à la hauteur H_x dont il faut découvrir le milieu trouble étudié de concentration inconnue x pour obtenir une intensité de lumière diffusée

égale à celle fournie par l'étalon diffuseur découvert sur une hauteur H_E.

$$I_D = \frac{H_E}{Hx}$$

L'indice de diffusion, ainsi défini, sans rien préjuger d'aucune interprétation mathématique, varie dans le même sens que ce qu'on pourrait appeler théoriquement le *pouvoir diffuseur* du milieu.

II. — Applications des procédés néphélémétriques au dosage des faibles quantités d'albumine

(Nos 51 et 54)

Depuis longtemps déjà des méthodes optiques ont été utilisées pour le dosage des albumines. Sans remonter aux premières recherches de Becquerel, qui mettait à profit le *pouvoir rotatoire* des milieux albumineux, on connaît les services qu'a rendus plus récemment la *réfractométrie* comme moyen d'étude des revenus sanguins.

Avec le professeur Gilbert et A. Laborde, nous avons appliqué au dosage des albumines les procédés néphélémétriques, c'est-à-dire la *diffusimétrie* et l'*opacimétrie*.

Nos recherches ont porté sur les albumines du sérum sanguin, ramenées à un taux voisin de 1 gramme par litre par dilution convenable dans une solution de chlorure de sodium à 15 %.

La précipitation a été obtenue en faisant tomber sur 0,5 c. c. de la solution albumineuse, 9,5 c. c. d'une solution convenable d'acide trichloracétique.

Les louches ainsi produits ont été mesurés d'une part, à l'aide de notre diffusimètre et d'autre part, à l'aide de l'opacimètre de Chéneveau et Audubert.

Nous avons étudié successivement les différents facteurs susceptibles d'intervenir sur les propriétés optiques des louches albumineux.

1° Influence de la teneur en albumine

Pour un même acide tricloracétique, *l'indice de diffusion* est, jusqu'aux environs de 1 gramme par litre, proportionnel à la concentration de la solution albumineuse.

La courbe p. 103 rend compte de ce fait, qui n'est plus vérifié aux fortes concentrations.

A l'opacimètre, pour les concentrations en albumine variant de 0,5 ‰ à 1,5 ‰, les mesures suivent tout d'abord la loi linéaire établie par Chéneveau et Audubert pour les suspensions colloïdales de mastic (1).

Les indications de l'appareil s'écartent de cette loi pour les concentrations plus élevées.

Les variations de la teneur de la solution albumineuse *en NaCl* ne nous ont pas paru, entre 7 ‰ et 150 ‰, influencer les phénomènes.

Les variations de *température* entre + 3° et + 23° C. n'ont de même, aucun effet appréciable.

---

(1) *Journal de physique* et *Le radium*, t. II, série VI, n° 1, janvier 1921, p. 19 à 23.

2° Influence de la concentration de l'acide trichloracétique

La concentration de l'acide trichloracétique utilisé pour la précipitation exerce une influence considérable, aussi bien en diffusimétrie qu'en opacimétrie.

Pour un même quantité d'albumines totales, l'indice de diffusion croît tout d'abord avec la concentration de l'acide trichloracétique, passe par un maximum correspondant à un acide aux environs de 25 %, puis décroît pour s'annuler lorsque la concentration de l'acide trichloracétique dépasse 50 %. Un léger changement de nuance s'est, en outre, produit au-delà du maximum.

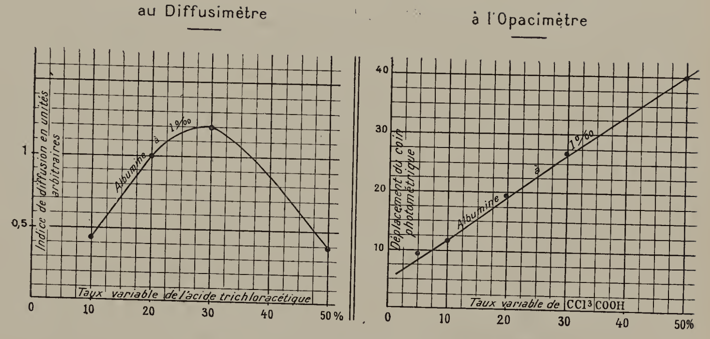
A l'opacimètre, les phénomènes optiques suivent une marche analogue, mais non exactement superposable. Le maximum est obtenu pour des concentrations plus élevées, l'opacité continuant à croître alors que l'indice de diffusion commence déjà à diminuer. Dans l'exemple choisi (courbe p. 104) d'un sérum de cobaye, l'opacité n'avait pas encore marqué le maximum au taux de 50 % de l'acide trichloracétique.

3° Influence du temps écoulé entre la précipitation et la mesure

Grâce à l'emploi de notre étalon fixe (verre Babille), nous avons pu nous rendre compte que l'indice de diffusion variait à partir du moment où la précipitation

Influence de la teneur en albumine

Albumines totales du sérum humain (*Thèse Laborde*).



Influence de la concentration de l'acide trichloracétique

Albumines totales du sérum de cobaye (*Thèse Laborde*).

avait été effectuée. Pour des concentrations d'acide trichloracétique inférieures à 25 %, il s'accroît d'environ 1/3 pendant la première demi-heure, puis reste à peu près fixe pendant une 1/2 heure. Pour un acide trichloracétique compris entre 25 et 30 %, les variations sont lentes et peu marquées. Au-delà de 30 %, le maximum est atteint d'emblée et l'indice de diffusion décroît avec le temps. Des phénomènes analogues, mais non exactement parallèles, se produisent aussi en opacimétrie.

4° Influence de la teneur relative en sérine et globuline

Nous avons pu, grâce à l'obligeance de M. Vila, effectuer des mesures néphélémétriques sur des solutions titrées de sérine et de globuline pures, séparées par l'acétone.

Nous avons, de même, étudié comparativement ces corps séparés par le sulfate d'ammoniaque.

Pour une même quantité de sérine ou de globuline, les courbes d'indice de diffusion en fonction des concentrations croissantes d'acide trichloracétique ne sont pas superposables.

Pour les taux d'acide, inférieurs à 25 %, la globuline est plus bleutée et moins diffusive que l'albumine. Le maximum de diffusion est obtenu avec une concentration d'acide moins élevée pour la sérine que pour la globuline.

Dans des recherches de première approximation, les

2 courbes représentatives nous ont paru s'entrecroiser pour un titre d'acide trichloracétique voisin de 30 %.

A cette concentration, sérine et globuline ont sensiblement le même indice de diffusion, si bien que le dosage optique des albumines totales *devient pratiquement indépendant du rapport* $\frac{globuline}{sérine}$.

Nous avons pu vérifier le fait sur plusieurs sérums humains et animaux, dans lesquels ce rapport a varié dans de larges proportions : la concordance entre les résultats diffusimétriques et les indications fournies par l'indice de réfraction s'est trouvée vérifiée, pour ce taux d'acide trichloracétique de 30 %, avec une précision d'environ 10 %.

Dosage de l'albumine dans le liquide céphalo-rachidien

Les données précédentes constituaient des bases pour une méthode précise de dosage des albumines du liquide céphalo-rachidien :

Un demi centimètre cube de liquide céphalo-rachidien est précipité par 9 c. 5 d'acide trichloracétique à 30 %. Au bout de 5 minutes, le louche ainsi produit est comparé au diffusimètre soit avec l'étalon le verre diffuseur, étalonné une fois pour toutes, soit avec le louche obtenu à partir d'une solution titrée d'albumine, traitée de la même façon que le liquide céphalo-rachidien. Cette technique, que nous utilisons depuis plusieurs années

au laboratoire de la clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, nous a donné entière satisfaction.

La méthode néphélémétrique peut également être adaptée au dosage des *globulines* du liquide céphalo-rachidien après précipitation convenable par le sulfate d'ammoniaque.

L'ÉTUDE DU CHIMISME GASTRIQUE PAR L'HISTAMINE

Le « test de l'histamine » (Carnot et Libert)

(N° 65)

L'attention des physiologistes a été retenue depuis quelques années par l'histamine, produit de décarboxylation de l'histidine, et comme elle possédant le noyau de l'imidazol (1). Ce corps, doué de propriétés énergiques dans le domaine de la circulation, est de plus susceptible, dans certaines conditions, de faire sécréter la muqueuse gastrique.

Cette action sur la sécrétion gastrique, observé tout d'abord chez l'animal (Popielski, Heusing, Koskowski, Keeton, Koch et Luckhardt) fut retrouvée pour la première fois chez l'homme par Carnot, Koskowski et Libert (mars 1922) ; l'étude des cas pathologiques ne fut

---

(1) L'histidine a pour formule :

$$HC \begin{matrix} \diagup NH - CH \\ \quad\quad\quad \| \\ \diagdown N \;\; - C - CH_2CH.NH_2.COOH \end{matrix}$$

Par perte de CO_2, on obtient l'histamine, de formule :

$$HC \begin{matrix} \diagup NH - CH \\ \quad\quad\quad \| \\ \diagdown N \;\; - C - CH_2.CH_2NH_2. \end{matrix}$$

entreprise qu'un peu plus tard par Lim, Matheson et Ammon ; Lim, Matheson, et Schlapp ; Dobson ; Carnot et Libert.

Nous avons nous-même, avec le Pr Gilbert et Bouttier, étudié la sécrétion gastrique par cette technique chez vingt-sept sujets.

Pour huit d'entre eux, la comparaison put être faite entre l'épreuve de l'histamine et les résultats obtenus par repas d'épreuve.

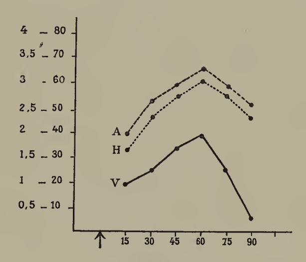
Après avoir employé des doses d'histamine variant entre 0 mg. 75 et 1 mg. 5, nous avons adopté finalement celle de 1 milligramme en solution dans un centimètre cube de sérum physiologique. Les ampoules doivent être de préparation récente (moins de six semaines) et stérilisées par tyndallisation, car l'histamine s'altère facilement. La voie sous-cutanée est seule utilisable chez l'homme.

Presque aussitôt après l'injection, on observe quelques troubles vasomoteurs :

1° Une *réaction générale,* débutant de deux à cinq minutes après l'injection, et comparable à une crise nitritoïde atténuée : rougeur de la face, battements des temporales, quelquefois érythème cervico-thoracique. Le pouls s'accélère de façon variable suivant le malade. La tension artérielle est abaissée de 1/2 à 1, parfois 2 centimètres de mercure. Cette chute est plus constante, plus marquée et plus prolongée pour la minima que pour la maxima.

2° Une *réaction locale,* un peu plus tardive : autour du point d'injection, apparaît un érythème intense, qui

s'étend rapidement, et peut couvrir une ou deux fois la largeur de la main. Au centre se dessine une papule d'œdème d'aspect urticarien. Il n'y a aucune modification de la sensibilité objective, ni douleurs, ni prurit.



Courbe schématique normale (1)

Il est exceptionnel que l'injection d'histamine provoque des phénomènes plus désagréables, tels que nausées, céphalée, si l'on ne dépasse pas la dose d'un milligramme. Les malaises disparaissent en dix minutes environ ; la vaso-dilatation de la face et l'érythème lo-

---

(1) A. acidité totale (colonne de gauche).
H. acidité chlorhydrique libre (colonne de gauche).
V. Volume de la sécrétion en centimètre cube (colonne de droite).
En abcisses nombre de minutes depuis le moment de l injection d'histamine, marqué par la flèche.

cal persistent plus longtemps, pendant une heure à une heure et demie.

Ces réactions ne sont jamais très pénibles. On peut du reste, par l'adjonction d'une petite quantité d'adrénaline (un quart de milligramme), atténuer considérablement et même supprimer la réaction générale. La réaction locale et l'action gastrique ne sont pas modifiées. C'est cette technique que nous avons utilisée dans la plupart de nos observations.

Normalement, la sécrétion gastrique débute dix à quinze minutes après l'injection d'histamine ; elle dure de une heure trente à une heure quarante-cinq. On peut la suivre en effectuant des prises à intervalles réguliers au moyen de la sonde d'Einhorn : on retire en moyenne 130 à 150 centimètres cubes de liquide limpide ou légèrement opalescent, très acide, riche en ferments.

La *sécrétion* passe par un maximum entre quarante-cinq et soixante minutes et décroît ensuite plus ou moins rapidement. La courbe forme quelquefois un plateau ou peut même présenter deux maxima, ordinairement vers la quarante-cinquième et la soixante-quinzième minute.

Les courbes *d'acidité totale et chlorhydrique* accusent une rapide augmentation dès le début de la sécrétion ; elles reviennent plus lentement à leur taux initial que la courbe de volume ; leur maximum ne coïncide pas toujours avec celui du liquide sécrété. L'acidité totale maxima est en moyenne de 3,4 p. 1.000 ; l'acidité chlo-

rhydrique libre, de 3 p. 1.000 (méthode de Topfer-Linossier).

Les chiffres obtenus par ce procédé sont donc nettement supérieurs à ceux des repas d'épreuve. Notons en effet qu'ici nous avons *un suc gastrique pur de tout mélange alimentaire. Son acidité est presque exclusivement constituée par l'acide chlorhydrique libre.* Ce sont là des conditions favorables pour l'examen, tant chimique que cytologique.

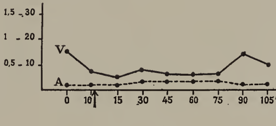
La teneur en *pepsine* et en *lab-ferment* augmente toujours dans le suc histaminique par rapport au suc basal. La courbe des ferments, en particulier celle de la pepsine, est plus irrégulière que celle de l'acidité. Le maximum en est atteint en général un peu avant le maximum d'acidité. L'activité peptique tend à persister plus longtemps que l'hyperacidité. Ces résultats mériteraient d'être repris à la lumière d'observations plus nombreuses. Toutefois, sans qu'on puisse parler de parallélisme absolu entre les ferments et l'acidité, il semble bien d'après les observations de Carnot, Koskowki et Libert, celles de Lim, de Matheson et Ammon, de Dobson et les nôtres, que les sucs les plus acides soient en même temps les plus riches en ferments.

Chez les sujets atteints de troubles dyspeptiques, les réponses obtenues par l'épreuve de l'histamine varient dans des proportions notables et permettent de caractériser nettement les divers types pathologiques de la sécrétion.

1° Cancer gastrique

En cas de *cancer gastrique*, la quantité de suc gastrique retiré reste minime ; la sécrétion est parfois retardée, discontinue. Le liquide est fortement muqueux. On peut le plus souvent y déceler la présence de sang. L'acidité ne subit qu'une faible augmentation sous l'influence de l'histamine ; cette augmentation peut même manquer. Fréquemment, on ne peut caractériser d'acide chlorhydrique libre.

Voici à titre d'exemple un graphique obtenu chez un sujet atteint de cancer gastrique. Chez ce malade l'acide chlorhydrique libre faisait complètement défaut.

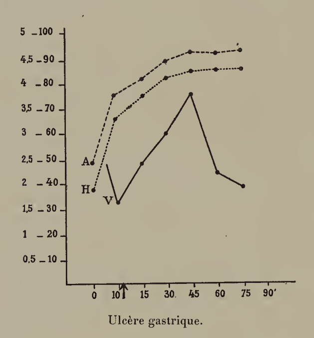


Cancer gastrique.

2° Ulcère gastrique ou duodénal

En cas d'*ulcère gastrique* ou *duodénal*, nous avons obtenu des sécrétions abondantes, souvent prolongées, atteignant un maximum élevé en un temps relativement court. La courbe ne présente qu'un seul sommet ; l'acidité reste longtemps élevée ; enfin la quantité totale d'acide chlorhydrique sécrété est nettement supérieure

à la moyenne normale. Dans les échantillons prélevés, la présence de sang est généralement constatée par les réactifs ordinaires.



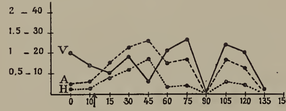
Ulcère gastrique.

3° Troubles dyspepsiques sans lésion organique avérée

En cas de *troubles dyspepsiques* sans lésion ulcéreuse ou cancéreuse, les réponses à l'histamine permettent, comme les méthodes classiques, de distinguer des *hyperchlorhydriques* et des *hypochlorhydriques*.

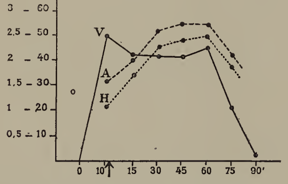
Chez certains dyspeptiques tuberculeux, nous avons pu déceler des achlorhydries aussi complètes que chez les cancéreux. Le plus souvent cependant, l'histamine réveille la sécrétion gastrique des hyposécrétants, et

on constate la formation d'acide chlorhydrique libre ; mais les taux d'acidité restent inférieurs à la normale. La sécrétion est parfois irrégulière, la courbe présentant plusieurs oscillations. Voici un type de réponse à l'histamine chez un dyspeptique, pour lequel le repas d'épreuve d'Ewald avait fourni un chiffre d'acidité faible :



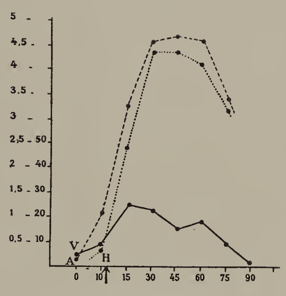
Dyspepsie hypochlorhydrique.

D'autre cas nous ont donné des réponses très comparables aux cas normaux ; il s'agissait, dans l'observation relatée ci-dessous, de troubles dyspeptiques d'allure très banale, rapidement améliorés par le régime.



Dyspepsie simple : chimisme normal.

Enfin chez les *hyperchlorhydriques,* le taux d'acidité peut atteindre des chiffres très élevés ; mais le plus souvent, la quantité de suc gastrique retiré est moindre que chez les ulcéreux, comme dans le graphique suivant.



Dyspepsie hyperchlorhydrique.

Comparaison des renseignements fournis par l'histamine avec ceux fournis par la technique classique du repas d'épreuve

Dans le cas où nous avons pu comparer les résultats de l'épreuve de l'histamine et ceux du repas d'épreuve, l'histamine nous a toujours fourni des données analogues. Cependant elle provoque une véritable hypersécrétion et, la plupart du temps, les taux d'acidité sont

plus élevés qu'après repas d'épreuve. Seules les achlorhydries totales, particulièrement chez les cancéreux, ne réagissent pas à cet excitant. On doit tenir compte de ces particularités dans l'interprétation des résultats ; l'absence complète, de réponse à l'histamine, plusieurs fois constatée, paraît prouver une atteinte extrêmement profonde de la capacité sécrétoire de la muqueuse gastrique.

Il apparaît donc que l'histamine peut rendre des services comme procédé de diagnostic, lorsqu'il est utile de préciser l'état de la sécrétion gastrique. Elle permet d'obtenir aisément du suc gastrique à l'état de pureté et donne sur la composition de ce liquide des renseignements de même ordre que les repas d'épreuve. De plus, l'absence de débris alimentaires dans le contenu gastrique facilite l'usage de la sonde d'Einhorn et l'étude par cette technique de l'ensemble de la sécrétion, ainsi que les examens cytologiques.

Peut-on espérer davantage et proposer l'injection d'histamine pour traiter certaines gastrites hypopeptiques ? Quelques essais ont été effectués dans ce sens mais sont encore trop peu nombreux pour permettre une conclusion.

HYPERTROPHIE COMPENSATRICE DE LA RATE APRÈS EXTIRPATION PARTIELLE

(N° 7)

Avec M. P. E. Weil, nous avons étudié, sur la rate, les phénomènes d'hypertrophie compensatrice qu'on observe sur la plupart des organes, à la suite de la destruction ou de l'ablation d'une portion plus ou moins étendue de leur parenchyme.

Sur une série de 6 chiens, nous avons pratiqué l'extirpation des 2/3 ou des 3/4 du parenchyme splénique.

L'animal étant anesthésié à la chloralose, on faisait une laparotomie médiane ; on attirait la rate en dehors de la plaie et l'on plaçait transversalement, à l'endroit voulu, un gros fil de catgut, qui, passant entre deux vaisseaux du hile, permettait d'étrangler l'organe. On isolait ainsi une fraction plus ou moins importante du parenchyme splénique, qu'on évaluait aussi exactement que possible et qu'on extirpait immédiatement après avoir lié soigneusement la partie correspondante du pédicule. La portion de rate ainsi enlevée était pesée après départ du sang, ce qui fournissait indirectement le poids de la partie restante. On en faisait des frottis et l'on fixait des fragments pour l'examen histologique.

Au bout d'un laps de temps, qui a varié dans nos expériences entre dix jours et deux mois, l'animal était réopéré ;

on extirpait le moignon de rate laissé dans l'abdomen, on le pesait comme précédemment, après départ du sang, et on le traitait de même, en vue de l'examen histologique.

Le tableau suivant montre l'augmentation de poids subie par la portion de rate laissée en place chez l'animal.

Nos	Fraction approximative de rate enlevée	Poids de la portion de rate enlevée	Poids approximatif de la portion de rate laissée	Poids de la rate retirée lors de la 2e intervention	Temps séparant les deux interventions
1	2/3	47 gr.	25 gr.	17 gr.	17 jours
2	3/4	45 »	15 »	38 »	25 »
3	3/4	45 »	15 »	62 »	38 »
4	3/4	44 »	15 »	32 »	50 »
5	2/3	39 »	20 »	28 »	72 »
6	3/4	42 »	14 »	32 »	77 »

Si l'on excepte le premier chien réopéré au bout de dix jours, la rate a subi, chez tous nos animaux, une hyperplasie énorme qui, déjà constatable au bout de vingt-cinq jours, persiste encore au bout de deux mois et demi, délai extrême de nos expériences.

La comparaison des coupes pratiquées lors de la première et de la seconde intervention permet de préciser les différents éléments de cette hypertrophie compensatrice. Celle-ci porte à la fois sur les deux tissus

fondamentaux de la rate : la pulpe blanche et la pulpe rouge.

Les *follicules de Malpighi,* qu'on aperçoit déjà à l'œil nu sous forme de gros grains blancs, présentent, en effet, un accroissement considérable de leur diamètre, qui devient double ou triple de celui qu'ils avaient sur le fragment de rate extirpé lors de la première intervention. Un grand nombre de ces follicules possèdent des centres clairs germinatifs. Leurs éléments cellulaires sont, d'une façon générale, hypertrophiés et hyperplasiés, sans qu'on trouve de figures de karyokinèse.

Cette hyperplasie de la pulpe blanche existait chez tous nos animaux, sauf sur le premier d'entre eux, réopéré au bout de dix jours.

Les modifications de la *pulpe rouge* frappent moins au premier abord, étant moins considérables que celles de la pulpe blanche. Elles sont cependant nettes et même plus précoces que ces dernières, car elles existaient seules chez notre chien réopéré au bout de dix jours.

Elles consistent en une hyperplasie cellulaire qui relève, d'une part, d'une prolifération de lymphocytes et de macrophages, d'autre part, d'une production abondante d'éléments myéloïdes. On trouve en effet des cellules souches, des mégacaryocytes, des myélocytes (1) et surtout une quantité remarquable d'hématies nu-

(1) La constatation du myélocyte est rendue malaisée par la difficulté qu'on éprouve à colorer, chez le chien, les granulations leucocytaires.

cléées, présentant un noyau clair ou au contraire plus ou moins foncé.

Il semble que la globulolyse soit un peu plus intense que dans les rates témoins ; on trouve, en effet, dans les rates retirées lors de la seconde intervention, de nombreux amas pigmentaires à différents stades de leur évolution, libres ou intracellulaires.

En résumé, l'*ablation d'une portion de rate a été suivie chez nos animaux d'une hypertrophie compensatrice de la partie restante*. Cette hypertrophie porte à la fois sur la pulpe blanche et sur la pulpe rouge, traduisant ainsi l'effort de suppléance splénique pour chacune des fonctions de la rate. Ces faits vérifient, une fois de plus, la loi générale des réactions compensatrices et l'hypertrophie d'un organe, dans toutes les circonstances où une lésion quelconque supprime une portion plus ou moins étendue de son parenchyme.

LA RÉACTION DE WEIL-FÉLIX DANS LE TYPHUS EXANTHÉMATIQUE

(N° 30)

Nous avons eu l'occasion d'observer en Orient, avec MM. Vialatte et Collignon, une quarantaine de malades atteints de typhus exanthématique et de rechercher chez eux la réaction proposée alors tout récemment par Weil et Félix : l'agglutination du Proteus X 19.

On sait que ces derniers auteurs ont montré que le sérum des sujets atteints de typhus exanthématique agglutinait, à un taux élevé et d'une façon pour ainsi dire spécifique, certaines races de Proteus isolées chez leurs malades et tout particulièrement une souche spéciale : le Proteus X 19.

Voici les résultats que nous avons obtenus ;

Tous nos malades examinés entre le 4e et le 50e jour ont agglutiné le Proteus X 19, tandis que 12 sérums témoins, appartenant à des sujets normaux ou à des malades atteints d'infections diverses, ont donné une réaction négative, même à 1/50.

La réaction est apparue d'une façon précoce ; elle était déjà positive à 1/250 chez 2 malades examinés le

4e jour et à 1/500 et 1/1000 chez 2 malades examinés le 6e jour.

D'abord relativement faible, le pouvoir agglutinant s'élève rapidement pour atteindre son maximum au voisinage de la défervescence. C'est du 8e au 20e jour que les taux d'agglutination les plus élevés ont été observés, 1/1000 11 fois, 1/5000 1 fois, 1/10000 et même au delà 9 fois.

Le pouvoir agglutinant ne se maintient pas longtemps à des taux aussi considérables. Il diminue en effet assez vite et tend à disparaître 5 ou 6 semaines après avoir atteint son maximum.

Trois malades examinés les 30e, 34e et 36e jour ont donné une réaction positive à 1/500 et 2 réactions positives à 1/250. Chez 3 autres malades examinés plus tardivement, au voisinage du 50e jour, la réaction s'est montrée 2 fois positive à 1/100 et 1/50 et une fois négative.

Comme on le voit, ces résultats sont entièrement favorables à la méthode de Weil et Félix dont on ne saurait contester la haute valeur pratique dans le diagnostic du typhus exanthématique.

LA LIPOMATOSE SYMÉTRIQUE

(N° 58)

Nous avons eu l'occasion, avec le professeur Ménétrier et M. Derville, de faire une étude clinique et anatomique assez complète d'un cas de lipomatose symétrique.

Il s'agissait d'un homme de 56 ans, chez lequel étaient apparues, par poussées successives, depuis l'âge de 28 ans et jusque vers la fin de sa vie, toute une série de masses molles, lobulées ou pseudo-fluctuantes, à limites imprécises, occupant surtout, mais non exclusivement, les régions dites ganglionnaires et reproduisant, par leur ensemble, l'aspect bien connu depuis les descriptions de Launois et Bensaude.

Chez notre sujet, la réaction de Bordet-Wassermann se montra négative.

La tension artérielle oscilla autour de

$$Mx = 20\text{-}24. \quad Mn = 10\text{-}12.$$

Le métabolisme basal, mesuré à plusieurs reprises, donna des chiffres entre 35 c, 4 et 39 c. Il ne parut pas influencé par l'extrait d'hypophyse ni par l'adrénaline et s'éleva faiblement sous l'action de l'extrait thyroïdien.

Le malade put être suivi pendant une période de huit mois, durant laquelle il fut soumis, sans succès, à l'opothérapie

hypophysaire et à l'opothérapie thyroïdienne. Son poids resta stationnaire aux environs de 77 kilogrammes.

En octobre 1923, notre sujet passa dans le service du pro-



Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp., 4 juillet 1924.

fesseur Hartmann pour y subir l'ablation d'une des tumeurs inguino-crurales. Cette intervention eut lieu le 2 novembre et porta sur le lipome du côté gauche ; la cicatrisation en fut très lente.

Le 29 février 1924, à la suite de quelques troubles consistant en légère oppression. bradycardie peu prononcée, obnubilation intellectuelle, le malade mourut, sans avoir présenté aucun phénomène aigu, ni brutal.

L'examen de la masse inguinale extirpé chirurgicalement montra la structure habituelle du lipome. La graisse s'y trouve disposée en lobes et lobules hypertrophiques, plus volumineux que ceux du tissu graisseux sous-cutané, et présente une ordination différente, formant tumeur indépendante du pannicule adipeux. Dans cette masse, à la partie correspondant à la zone profonde de la tumeur, on retrouve *quelques rares ganglions lymphatiques*, inclus dans la masse graisseuse. Il s'y présentent avec la même disposition que les ganglions lymphatiques situés normalement dans le tissu graisseux sous-cutané de la région inguinale. Ces ganglions ne font nullement corps avec la masse graisseuse ; ils en sont *indépendants et simplement juxtaposés* aux lobules adipeux avoisinants. A l'examen macroscopique, ces ganglions présentent un tissu gris rosé d'apparence normale ; ils ne sont pas augmentés de volume. L'examen microscopique les montre avec leur structure exactement semblable à celle de l'état normal, sans mélange d'éléments adipeux et totalement distincts des masses graisseuses avoisinantes.

L'autopsie nous a permis de vérifier par l'examen des autres masses lipomateuses cette même *indépendance* des très rares ganglions que l'on pouvait retrouver avec le tissu lipomateux hypertrophique. Ici encore, ces quelques ganglions offrent une structure *absolument normale*.

Ajoutons que l'examen chimique de la masse graisseuse extirpée chirurgicalement a été obligeamment pratiqué par M. Deval, qui a trouvé les chiffres suivants :

Indice de saponification.	190
— d'iode de Hübl	78,6
— de réfraction	1,4692

Cette graisse paraît donc légèrement différente de la graisse normale de l'homme, à en juger par la valeur élevée de son indice d'iode qui la rapprocherait de certaines graisses d'origine végétale.

L'étude anatomique que nous avons pu faire de notre cas de lipomatose symétrique ne nous a donc pas montré que le système ganglionnaire lymphatique prit une part quelconque dans l'édification des masses adipeuses. Notre sujet présentait, en effet, plusieurs tumeurs graisseuses en dehors des zones ganglionnaires et, inversement, certaines régions à ganglions étaient dépourvues de productions adipeuses. Du reste, ainsi que nous l'avons dit, même dans les régions ganglionnaires, *l'indépendance nous a paru complète entre l'élément lymphatique et l'élément graisseux* : les ganglions restaient, en effet, de petites dimensions, difficiles à trouver, refoulés à la face profonde de la masse adipeuse ; leur structure était celle des ganglions normaux, sans la moindre tendance à la transformation graisseuse. En un mot, rien n'autorise chez notre sujet à conclure à la formation de graisse aux dépens des ganglions, non plus qu'à une répartition systématique des tumeurs adipeuses suivant les territoires lymphatiques.

Nous croyons donc que le terme d'*adénolipomatose* doit être abandonné et remplacé par celui de *lipomatose symétrique* qui, sans préjuger d'aucune théorie, a l'avantage de souligner un des caractères cliniques les plus remarquables, bien que non absolu, de la forme morbide qui nous occupe.

Quant à la cause intime qui préside au développe-

ment de l'adipose, il faut avouer qu'elle nous est à l'heure actuelle totalement inconnue. L'étude que nous avons pu faire chez notre sujet des diverses glandes à sécrétion interne ne nous a pas permis d'incriminer plus spécialement telle ou telle d'entre elles. Seule l'hypophyse nous avait paru, à l'examen macroscopique, légèrement atrophiée ; mais l'examen microscopique n'est pas venu confirmer cette première impression.

On en est donc réduit aux hypothèses. Parmi ces dernières, il en est une que nous serions tenté de formuler : un certain nombre d'argùments histo-physiologiques laissent supposer que la cellule graisseuse constitue une véritable cellule glandulaire, appartenant à un système anatomique diffus. Peut-être l'adipose symétrique représente-t-elle une hyperplasie, de cause inconnue du reste, de ce système glandulaire, qui nous démontrerait ainsi son autonomie et ses localisations électives, au même titre, par exemple, que sous l'influence d'un processus leucémique, se révèlent l'individualité et la topographie d'ensemble des systèmes myéloïdes ou lymphoïdes. Ce n'est là, bien entendu, qu'une hypothèse, mais qui nous paraît plus légitime que celle de l'origine adénoïdienne ou lymphatique et que nous proposons, à titre provisoire, en attendant que les progrès de la physio-pathologie nous aient fixés, d'une façon définitive, sur le mécanisme intime de l'adipose symétrique.

LES PHÉNOMÈNES ÉLECTRIQUES AU COURS DU FONCTIONNEMENT DES GLANDES

(N° 27)

On sait qu'un grand nombre de processus physiologiques s'accompagnent d'une modification locale du potentiel électrique. Ce phénomène, très étudié en ce qui concerne les muscles et les nerfs, est bien connu depuis les travaux de Dubois-Raymond sous le nom d'*oscillation* ou *variation négative*.

Plusieurs expérimentateurs, en particulier Bayliss et Bradford, Bohlan, se sont demandés s'il n'existe pas des variations analogues, corrélatives du fonctionnement des glandes. Cannon et Mc Keen Cattell se sont attachés tout récemment à cette question et semblent être parvenus à des résultats forts concluants.

Ce sont ces expériences que nous avons reprises nous mêmes avec M. Schulmann, en y apportant quelques modifications de technique susceptibles de les adapter plus spécialement aux besoins de la Médecine expérimentale.

La méthode consiste essentiellement à appliquer sur la glande étudiée une électrode impolarisable, tandis

qu'une autre électrode de même nature est placée sur le fascia voisin, et à relier ces deux électrodes à un galvanomètre suffisamment sensible.

A l'état de repos glandulaire, le galvanomètre montre une déviation fixe indice d'un courant constant allant de l'électrode glandulaire à l'électrode voisine.

Dès que la glande travaille, la valeur du courant se modifie et son changement d'intensité se traduit par un déplacement du spot lumineux sur l'échelle galvanométrique.

Avant d'appliquer la méthode à l'étude des sécrétions complexes comme celles des glandes endocrines ; nous avons voulu ainsi que l'ont fait Cannon et Cattell, la vérifier sur une glande à sécrétion externe dont la physiologie est bien connue et dans ce but nous nous sommes adressé à la glande sous-maxillaire. Voici les résultats que nous ont donnés ces premières recherches :

1° L'excitation de la corde du tympan provoque dans la glande sous-maxillaire en même temps qu'une abondante sécrétion une diminution marquée du potentiel électrique. Cette réponse électrique commence après un temps perdu qui est souvent très court et atteint son maximum soit immédiatement, soit quelques secondes après l'excitation, pour revenir ensuite au chiffre initial assez rapidement.

2° Cette variation du potentiel n'est pas due à une diffusion du courant d'excitation, car la même excitation portée en dehors de la corde du tympan ne produit aucun déplacement du spot lumineux. Elle ne paraît

pas due non plus à des phénomènes vaso-moteurs, car l'injection d'atropine supprime la réponse électrique en même temps que la sécrétion glandulaire, tout en laissant intactes les réactions vaso-motrices.

3° La grandeur de la déviation obtenue ne nous a pas paru, dans nos expériences, en rapport avec la durée de l'excitation ; elle s'est montrée, dans une certaine mesure, subordonnée à l'intensité de l'excitation.

PROPRIÉTÉS OSMOTIQUES DES MUSCLES. HYDROPHILIE COLLOÏDALE. PATHOGÉNIE DES ŒDÈMES.

(Nos 5, 56 et 61)

Les expériences de Loeb, de Cooke et d'Overton ont montré qu'un muscle plongé dans une solution hypotonique s'imbibe et augmente plus ou moins rapidement de poids. Ainsi que l'a établi Fletcher, cette augmentation passe par un maximum, après quoi le muscle diminue progressivement. Pour les auteurs précédents, la membrane de la cellule musculaire agirait comme une véritable membrane semi-perméable et, pour Fletcher, c'est la perte de cette hémi-perméabilité, fonction de la distension mécanique, qui expliquerait la baisse de poids du muscle dans la seconde partie de la courbe d'imbibition.

Avec M. Laugier, nous avons montré que la membrane (1) du muscle n'était pas une membrane hémi-perméable au même titre que les membranes artificielles

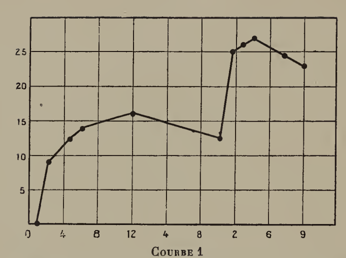
(1) Par *membrane limitante* nous entendons simplement la zone périphérique des protoplasmes sans nous préoccuper de savoir si elle a une individualité histologique.

réalisées par Pfeffer, mais une membrane partiellement perméable, *permettant les échanges dans les deux sens* (diosmose) et n'apportant simplement, comme dans les expériences de Dutrochet, *qu'une perturbation aux lois habituelles de la diffusion* (Girard).

La membrane limitante de la cellule musculaire n'est pas une membrane hémi-perméable, car, dès que le muscle est plongé dans l'eau, il abandonne au liquide ambiant une partie de son suc intérieur. D'autre part, on ne saurait soutenir non plus qu'un muscle plongé dans une solution hypotonique a perdu ses propriétés osmotiques lorsqu'il commence à redescendre de poids, car, si à ce moment on le plonge dans une solution plus hypotonique encore, il s'imbibe à nouveau (courbe 1, p. 134).

La membrane limitante, outre ses propriétés osmotiques, est douée d'une *élasticité* notable. Elle se tend en même temps que le muscle s'imbibe. Cette tension équilibre bientôt les forces endosmotiques, tandis que l'exosmose continue de s'effectuer. La pression osmotique intra-cellulaire diminue alors progressivement en même temps que la membrane revient sur elle-même et que le muscle diminue de poids.

L'influence de la tension de la membrane limitante sur la grandeur du phénomène d'osmose est facile à mettre en évidence : un gastrocnémien de grenouille, soumis à une traction de 500 grammes et placé dans l'eau distillée, s'imbibe beaucoup moins qu'un muscle de même poids, non soumis à la traction (courbe 2, p. 134).

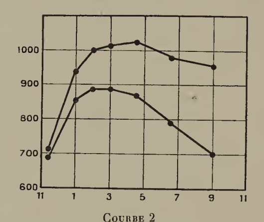


COURBE 1

Augmentation en % d'une patte de grenouille placée d'abord dans une solution de NaCl à 6 ‰ puis dans de l'eau distillée.

Le passage dans ce dernier milieu (entre 8 et 2), en pleine période de descente, est suivi d'une réascension brusque de la courbe représentative.

(*Journ. de Phys. et Path. gén.*, juillet 1911).



COURBE 2

Influence de la traction sur la courbe d'imbibition.

En haut gastrocnémien gauche non soumis à la traction. En bas gastrocnémien droit soumis à une traction de 550 gr.

(*Journ. de Phys. et Path. gén.*, juillet 1911).

Ces différentes expériences montrent combien il faut être réservé dans l'emploi du terme hémiperméable appliqué aux membranes cellulaires. *La nature réalise des expériences de Dutrochet et non des expériences de Pfeffer.*

Dans ces phénomènes de perméabilité cellulaire interviennent toute une série de facteurs, la concentration en électrolytes, la qualité des ions en jeu, la viscosité, l'état électrique des surfaces, leur tension élastique, etc. Tous ces facteurs laissent entrevoir la complexité des conditions physiques qui règlent les échanges entre les cellules et leur milieu, échanges à caractères souvent électif et que, faute de mieux, on a attribué à une activité vitale propre de la cellule.

Dans deux articles d'ensemble (N° 56 et 61), nous sommes revenu, avec E. Biancani, sur ce phénomène d'imbibition des muscles et des protoplasmes en général. Nous avons étudié en détail cette propriété qu'ont les colloïdes protoplasmiques de fixer de l'eau : l'*hydrophilie colloïdale*. Nous avons passé en revue les différents facteurs susceptibles de l'influencer, concentration en électrolytes, équilibre acido-basique, équilibre ions-salins, cœfficient lipocytique, etc., et montré la part considérable qui revient aux modifications de cette hydrophilie colloïdale dans le problème éminemment complexe de la pathogénie des œdèmes.

ACTION IN-VITRO DES RAYONS ULTRA-VIOLETS SUR L'HÉMOGLOBINE OXYCARBONÉE

(N° 63)

On sait que les rayons ultra-violets sont susceptibles de produire une série de réactions photo-chimiques et en particulier des oxydations.

Avec E. et H. Biancani, nous avons recherché s'ils avaient une influence sur une combinaison réputée stable, l'hémoglobine oxycarbonée.

En réalité, la fixation de l'oxyde de carbone sur l'hémoglobine représente une *réaction réversible*, obéissant à la *loi de masse*. Abandonnée à l'air libre, l'hémoglobine oxy-carbonée se dissocie spontanément, mais cette dissociation ne s'effectue qu'avec lenteur, l'oxyde de carbone ralentissant, par son accumulation, le phénomène qui tend à se poursuivre.

Nos expériences nous ont montré que, sous l'influence des rayons ultra-violets, la dissociation se produit avec une rapidité beaucoup plus grande.

Nous avons opéré sur du sang de lapin, de mouton, de bœuf, d'homme. Le sang, recueilli dans une solution citratée était lavé à l'eau chlorurée isotonique. On prélevait 5 c.c. de culot globulaire qu'on laquait dans 20 c. c. d'eau distillée. Le pro-

duit du laquage était soumis, dans une fiole d'Erlenmeyer, à une agitation prolongée en présence de gaz d'éclairage, ce gaz représentant la source d'oxyde de carbone que nous avons utilisée.

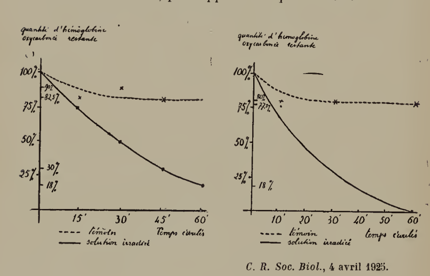
La solution d'hémoglobine oxy-carbonée ainsi obtenue était également répartie en couche mince dans deux boîtes de Petri. Ces deux boîtes étaient : l'une, laissée à l'air libre mais à l'abri de la lumière ; l'autre, soumise au rayonnement d'un brûleur en quartz à vapeur de mercure, d'une puissance de 1.500 bougies, situé à 15 cm.

De quart d'heure en quart d'heure, on prélevait, dans l'une et l'autre boîte, 1 c. c. de la solution, que l'on soumettait à l'analyse optique.

Dans toutes nos expériences, nous avons constaté que, dans des délais variant de 30 minutes à 60 minutes, la solution irradiée perdait ses caractères de solution d'hémoglobine oxy-carbonée, tandis que la solution témoin les conservait. C'est ainsi que, sous l'action de la lessive de soude, le témoin gardait sa teinte rose, alors que la solution irradiée prenait une teinte brunâtre. De même, sous l'influence du sulfhydrate d'ammoniaque ou de l'hydrosulfite de soude, le témoin gardait les deux bandes caractéristiques de l'oxyde de carbone, alors que la solution irradiée présentait, avec une netteté de plus en plus grande, le phénomène de la bande de Stokes.

Dans quelques expériences, nous avons essayé de suivre, par voie spectrophotométrique la marche du phénomène. Nous avons utilisé, à cette fin, le spectrocolorimètre que nous avons fait construire avec Baudouin et qui a permis de comparer, après action du réducteur (d'hydrosulfite de soude), l'absorption dans les régions de longueur d'onde 540-550 et 560-570.

Des résultats obtenus, nous rapporterons, entre autres, les deux tableaux ci-dessous où nous avons porté, en abscisse, les temps écoulés depuis le début de l'expérience et, en ordonnée, la quantité d'hémoglobine oxycarbonée restante, par rapport à la quantité initiale.



C. R. Soc. Biol., 4 avril 1925.

Comme on le voit, l'irradiation a accéléré, dans des proportions considérables, le phénomène du départ de l'oxyde de carbone qui est à peine amorcé chez le témoin.

Quelle interprétation donner de cette action des rayons ultra-violets ?

D. Berthelot a montré que, sous leur influence, l'oxyde de carbone peut fixer de l'oxygène et se transformer en acide carbonique suivant une réaction réversible ;

$$2\,CO^2 \rightleftarrows 2\,CO + O^2,$$

Ces rayons agissent sans doute de la sorte dans nos expériences, détruisant, au fur et à mesure de son dégagement, l'oxyde de carbone, dont la présence dans la solution et dans les couches d'air immédiatement en contact avec elle ralentit le phénomène de dissociation spontanée.

ACTION EMPÊCHANTE DES RADIATIONS ULTRA-VIOLETTES SUR LA VACCINE EXPÉRIMENTALE DU LAPIN

(N° 68)

Les bons effets obtenus par les rayons ultra-violets dans toute une série d'états pathologiques sont venus soulever, au cours de ces dernières années, un important problème biologique : celui du mécanisme d'action de ces rayons et de la part qui revient dans cette action au tégument directement irradié. Dans le but de préciser plus particulièrement ce dernier point, nous nous sommes adressé comme test d'exploration à une infection qui met en jeu des réactions cutanées : la vaccine et nous avons recherché avec le Pr P. Carnot et L. Camus, l'influence des radiations ultra-violettes sur l'éruption vaccinale, chez le lapin.

I. — Inoculation vaccinale et irradiation consécutive

Dans une première expérience, deux lapins ont été inoculés, suivant la technique couramment employée à l'Institut supérieur de vaccine, à l'aide de dilutions de vaccin anti-variolique à 1/100, 1/1000, 1/10.000, les deux premières dilutions devant donner une éruption con-

fluente, la dernière une éruption à papules séparées.

Les territoires ainsi inoculés ont été soumis, sur une partie à l'action des rayons ultra-violets, l'autre partie étant protégée par une lame d'aluminium. Dans ces conditions, nous avons pu constater que l'*éruption fit défaut sur les zones irradiées,* tandis qu'elle se manifesta avec ses caractères habituels sur les zones protégées.

Cette action empêchante des rayons ultra-violets se produit non seulement lorsque l'irradiation est effectuée aussitôt après l'inoculation, mais encore lorsqu'elle est différée au deuxième, voire même au troisième jour.

Les résultats ont été obtenus avec une irradiation de 3/4 d'heure au moyen d'une lampe de quartz à vapeur de mercure de 3000 bougies, placée à 30 centimètres de la surface cutanée (dose ayant produit un érythème net). Dans certaines zones irradiées tangentiellement, quelques rares pustules firent leur apparition.

II. — Action des irradiations ultra-violettes sur le virus vaccinal in-vitro

On pouvait se demander si l'absence d'éruption dans les zones irradiées ne tenait pas à une action destructive des rayons ultra-violets sur le virus vaccinal déposé dans les couches superficielles des téguments.

In vitro, nous avons pu nous rendre compte en effet qu'une irradiation de 3/4 d'heure, à 30 centimètres de notre brûleur, stérilisait complètement une dilution vaccinale à 1/1000, versée en couche mince dans un récipient à fond plat. La dilution ainsi traitée ne produit plus, chez le lapin, aucune éruption.

L'expérience suivante montre, cependant, que l'action des rayons, *in vivo*, ne se réduit pas à une simple stérilisation du vaccin inoculé dans l'épaisseur des téguments.

III. — Irradiation préalable et inoculation consécutive

Deux lapins subissent 6 irradiations quotidiennes de 30 minutes, à 30 centimètres d'un brûleur à vapeur de mercure ; la moitié gauche est protégée par un écran d'aluminium, de telle sorte que l'irradiation porte exclusivement sur la moitié droite de la région dorsale.

Le lendemain de la dernière irradiation, on inocule une dilution de vaccin à 1/1000 sur un rectangle cutané à cheval sur la zone irradiée et la zone protégée. L'éruption n'apparaît que sur cette dernière, tandis qu'*elle fait défaut sur la zone irradiée avant l'inoculation.*

L'irradiation *préalable* par les rayons ultra-violets a donc rendu les plages tégumentaires irradiées réfractaires à l'éruption vaccinale. Cette immunité, dans nos expériences, s'est montrée essentiellement *locale*, puisqu'elle ne s'est pas manifestée dans les régions voisines protégées par l'écran d'aluminium.

Dans des expériences en cours, nous cherchons à préciser les diverses conditions qui régissent cette action empêchante et les conséquences qui peuvent en découler au point de vue du problème général de l'immunité.

TABLE DES MATIÈRES

Première Partie

Recherches sur les ictères et les maladies du foie.

DEUXIÈME PARTIE

Recherches diverses

1926. — St-Amand (Cher). — Imp. A. CLERC